

N° 446 - DÉCEMBRE 2019

# **l'actualité chimique**

LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE FRANCE

**LES MÉDAILLÉS  
DU CNRS**

**PRIX NOBEL  
DE CHIMIE**

**DANDELION  
ET CAOUTCHOUC**



# FORUM LABO LYON

LE SALON DES FOURNISSEURS  
DE MATÉRIELS ET SERVICES POUR  
LE LABORATOIRE

## UN NOUVEAU REGARD SUR LE LABORATOIRE

**25 | 26**  
MARS 2020  
CITÉ CENTRE DE CONGRÈS  
LYON

Analyse  
Biotech  
Contrôle  
Recherche

**BADGE D'ACCÈS GRATUIT**  
[www.forumlabo.com](http://www.forumlabo.com)

UNE MANIFESTATION DU



Organisé par

Reed Expositions

**MÊME LIEU / MÊMES DATES**

Les journées annuelles du Cancéro-pôle  
Lyon Auvergne-Rhône-Alpes (CLARA)



## l'actualité chimique

Édité par la Société Chimique de France  
250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris  
Tél. 01 40 46 71 60 – scf@societechimiquedefrance.fr  
www.societechimiquedefrance.fr  
**Directeur de la publication** : Marc Taillefer  
**Partenariats** : CNRS, Fondation de la Maison de la Chimie

### RÉDACTION

28 rue Saint-Dominique, 75007 Paris  
Tél. : 01 40 46 71 64 – redaction@lactualitechimique.org  
www.lactualitechimique.org

**Rédactrice en chef** : Patricia Pineau  
**Rédactrice en chef adjointe** : Séverine Bléneau-Serdel  
**Secrétaire de rédaction** : Roselyne Messal  
**Responsable de L'Actualité Chimique Découverte** :  
Minh-Thu Dinh-Audouin  
**Rubrique Livres** : Yves Dubosc  
**Secrétariat** : Martine Maman  
**Webmestre** : Pierre Miquel

### COMITÉ DE RÉDACTION

J. Barrault, X. Bataille, P. Colombar, C. de Novion, K. Fajerberg,  
D. Fauque, S. Félix, J.-P. Foulon, J. Fournier, Y. Génisson, T. Hamaide,  
A. Hervé, C. Houée-Levin, F. Launay, J. Livage, V. Marvaud,  
M.-T. Ménager, C. Monneret, N. Moreau, J.-M. Paris, P. Pichat,  
A. Picot, S. Tencé, H. This, H. Toulhoat, L. Valade, P. Walter, S. Younes

Publication analysée ou indexée par :  
Chemical Abstracts, base de données PASCAL

### ABONNEMENT

SCF, Martine Maman  
250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris  
Tél. : 01 40 46 71 60  
abonnement@lactualitechimique.org

### FABRICATION

**MAQUETTE** : Redouane Sahih, sahih.redouane@gmail.com  
Mag Design, www.magdesign.fr, mag.design@me.com  
**IMPRESSION, ROUTAGE** : N. Fortin & ses fils imprimeurs  
94800 Villejuif, fortimprimerie@wanadoo.fr

### PUBLICITÉ

FFE, 15 rue des Sablons, 75116 Paris  
Tél. : 01 53 36 20 40 – www.ffe.fr  
aurelie.vuillemin@ffe.fr

ISSN version papier 0151 9093  
ISSN version électronique 2105 2409

© SCF 2019 – Tous droits de reproduction réservés  
Dépôt légal : décembre 2019

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, fait sans le consentement de l'auteur, ou des ayants droits, ou ayant cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal. La loi du 11 mars 1957 n'autorise, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, que les copies et les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective d'une part, et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans le but d'exemple ou d'illustration.



## La chimie à l'honneur

Le mois de décembre est connu pour la distribution des cadeaux. Ce numéro est peut-être un petit cadeau pour nos lecteurs : il met à l'honneur les prix, médailles et récompenses décernés à des chimistes du monde entier et de tous âges.

En tête bien sûr, les lauréats du prix Nobel de chimie 2019 qui sont à l'origine d'un objet familier et indispensable : les batteries rechargeables ! Le cheminement des trois chercheurs est une magnifique illustration de la démarche scientifique et de l'innovation technologique. Un journal anglo-saxon a titré « Vers un monde rechargeable » pour rendre hommage à leurs travaux.

Mais quid de la génération suivante ? Elle est déjà très présente et innovatrice. Vous pourrez l'apprécier en découvrant les articles des médaillés du CNRS : du contrôle de l'information macromoléculaire à l'asymétrie de la vie, en passant par la nanomédecine, les agents intelligents et l'accès aux molécules fluorées.

Le témoignage du Réseau des Jeunes chimistes de la Société Chimique de France, le RJ-SCF, qui fête ses cinq ans, est lui aussi porteur : ils ont initié des actions de rapprochement avec leurs aînés, l'industrie, la société civile, et abordé des sujets d'actualité brûlante concernant les formations, les débouchés, leur insertion dans la vie professionnelle. Le congrès IUPAC les a mis à l'honneur, favorisant des rencontres avec des grands chimistes et leurs homologues venant de

contrées lointaines et évoluant dans des écosystèmes très différents. Découvrir leurs travaux et initiatives rend optimiste pour l'avenir de la chimie.

### Une conversion ascendante

Tout comme les photons qui s'additionnent, dans ce numéro, les résultats s'additionnent. Les auteurs sont des esprits créatifs qui ont tous fréquenté les écoles, lycées et universités, et à l'heure où circulent des informations parfois inquiétantes sur l'éducation et l'avenir de l'enseignement scientifique, force est de constater que les jeunes innovent, que les programmes évoluent, que l'industrie chimique est omniprésente, et que tous veillent sur les impacts sanitaires, environnementaux et sociétaux.

Une école de chimie centenaire qui est passée de la chimie agricole à la chimie numérique, des enseignants qui ont recours à la pensée systémique pour éduquer les générations futures, des travaux exploratoires pour évaluer si le « dandelion » peut devenir une alternative à l'hévéa, s'interroger sur les promesses de l'hydrogène naturel, sont autant de faits ou de questions relayés dans ce numéro. Ils illustrent comment la chimie façonne notre vie.

Plus que jamais, l'équipe de *L'Actualité Chimique* partage son enthousiasme avec les auteurs et ses lecteurs. Bonne lecture et joyeuses fêtes !

**Patricia Pineau**  
Rédactrice en chef

<b>ÉDITORIAL</b>	<b>1</b>
La chimie à l'honneur, par <b>P. Pineau</b>	1
<b>CLIN D'ŒIL ÉTYMOLOGIQUE</b>	<b>3</b>
À propos de l'indigo, par <b>P. Avenas</b>	3
<b>LE GRAIN DE SEL DU RJ-SCF</b>	<b>4</b>
Le RJ-SCF fête ses cinq ans !, par <b>R. Jeanne-Brou</b> et <b>A. Hervé</b>	4
<b>À PROPOS DE</b>	<b>7</b>
Prix Nobel 2019 : les batteries qui ont révolutionné notre quotidien, par <b>P. Simon</b>	7
L'hydrogène naturel : une ressource énergétique pour demain ?, par <b>H. Toulhoat</b>	9
<b>RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT</b>	<b>11</b>
<i>Médailles 2018 du CNRS – Médaillés d'argent</i>	
Des agents intelligents pour l'imagerie moléculaire, par <b>E. Jakab Tóth</b>	11
Le contrôle de l'information macromoléculaire, par <b>J.-F. Lutz</b>	18
Nanomedicine: concrete achievements thanks to interdisciplinarity, par <b>S. Szunerits</b> , <b>R. Boukherroub</b> et <b>A. Abderrahmani</b>	23
<i>Médailles 2018 du CNRS – Médaillés de bronze</i>	
De nouveaux outils pour accéder aux molécules fluorées, par <b>T. Besset</b>	29
L'asymétrie de la vie : une origine extraterrestre ?, par <b>A.D. Garcia</b> , <b>J. Topin</b> , <b>R.L. Pepino</b> , <b>U.J. Meierhenrich</b> , <b>L. Le Sergeant d'Hendecourt</b> et <b>C. Meinert</b>	34
<b>Sophie Carenco</b> , médaillée de bronze du CNRS et lauréate du Prix Jeune chercheur de la division Chimie physique de la SCF en 2018, a présenté ses travaux récents en janvier (436, p. 28). <b>Vitaly Ordonsky</b> , médaillé de bronze, exposera ses recherches dans un prochain numéro. Ils sont associés à ce numéro.	
<i>Principes et substances actifs</i>	
Nouveaux principes actifs pharmaceutiques et nouvelles substances actives phytopharmaceutiques, par <b>J. Fournier</b> et <b>J.-M. Paris</b>	41
<b>INDUSTRIE</b>	<b>43</b>
Le dandelion : une alternative à l'hévéa pour le caoutchouc naturel, par <b>C. Janin</b> et <b>B. Pary</b>	43
<b>ENSEIGNEMENT ET FORMATION</b>	<b>47</b>
Next hundred years: systems thinking to educate about the molecular basis of sustainability, par <b>P. Mahaffy</b> et <b>S. Matlin</b>	47
<i>Les cent ans de l'École de chimie de Rennes</i>	
De la chimie agricole à la chimie numérique : un siècle de formation des ingénieurs chimistes à l'École de chimie de Rennes, par <b>P. Le Cloirec</b> , <b>R. Gautier</b> et <b>N. Noiret</b>	50
<b>HISTOIRE DE LA CHIMIE</b>	<b>52</b>
Le thermomètre à <i>minima</i> d'Émile Duclaux (1876), par <b>J. Andrieux</b> et <b>F. Khantine-Langlois</b>	52
<b>EN BREF</b>	<b>57</b>
<b>LIVRES ET MÉDIAS</b>	<b>60</b>
<b>AGENDA</b>	<b>63</b>
<b>ACTUALITÉS DE LA SCF</b>	<b>64</b>
<b>UN POINT SUR</b>	<b>67</b>
Fiche n° 71 : La conversion ascendante de photons, ou quand les photons s'additionnent..., par <b>L. Charbonnière</b>	67
<b>INDEX 2019</b>	<b>site*</b>

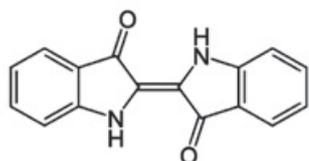
\*L'index est disponible uniquement en format pdf, téléchargeable librement sur le site de la revue (lien dans le sommaire en ligne du numéro de décembre).



#### Couverture :

Vue de la nébuleuse de la Carène, située dans la voie lactée à 7 500 années-lumière de la Terre, par le télescope Hubble en 2010. Cette nébuleuse est riche en zones de formation d'étoiles massives. Les couleurs de cette image composite correspondent à la lueur de l'oxygène (bleu), de l'hydrogène et de l'azote (vert) et du soufre (rouge). © NASA/ESA/STScI. L'image a été choisie par Cornelia Meinert comme illustration de son article.

## À propos de l'indigo



L'indigotine.

Le nom *indigo* vient, par le portugais, de l'adjectif latin *indicus*, « indien ». En effet, ce colorant bleu, que Pline l'Ancien nommait *Indicum caeruleum*, « azur indien », était produit dans l'Antiquité à partir des feuilles d'une plante tinctoriale indienne,

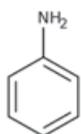
l'indigotier (*Indigofera tinctoria*). Depuis Newton, l'indigo est l'une des sept couleurs de l'arc-en-ciel, d'où le nom de l'*indium*, élément n° 49 découvert en 1863 et ainsi nommé à cause de sa raie spectrale caractéristique située dans l'indigo (cf. *L'Act. Chim.* déc. 2013).

Le composant principal de l'indigo naturel est l'*indigotine*.

### De l'indigotine aussi à partir du pastel

D'autres plantes contiennent le précurseur de l'indigotine, notamment le *pastel* (appelé aussi la *guède*), jadis cultivé dans le sud-ouest de la France. Cette plante est une laitue (c'est-à-dire qu'elle sécrète une sorte de lait) connue depuis l'Antiquité, à la fois pour la teinture bleue qu'on en tire et pour ses vertus cicatrisantes décrites par le médecin grec Dioscoride. Cela pourrait expliquer son nom grec, *isatis*, qui serait lié au verbe *isazein*, « égaliser », ici « cicatriser », dérivé de *isos*, « égal ». Pline reprend le nom en latin, *isatis*, pour le pastel que Linné nommera en 1753 *Isatis tinctoria*. Et le renard polaire, ou *renard bleu* à cause des reflets bleutés de sa fourrure d'hiver, se nomme aussi *renard isatis*.

### De l'indigo à l'aniline, et aux colorants d'aniline



Aniline, liquide huileux incolore qui bout à 184°C.

En 1840, le chimiste allemand Carl Julius Fritzsche obtient en traitant l'indigo par la potasse une nouvelle molécule qu'il nomme *Anilin*, formé sur *anil*, synonyme d'*indigo* en portugais. Il est intéressant de noter que le mot *indigo* provient d'une périphrase, « (azur) indien », alors que le mot *anil* remonte au sanskrit *nīli-*, « indigotier », *nīla-*, « bleu sombre », par l'arabe *an-nīl*.

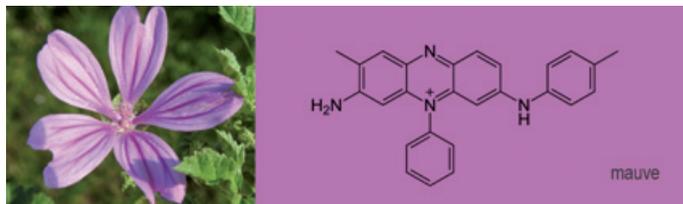
De l'allemand vient le nom *aniline* en français et en anglais, *anilina* en espagnol, où d'ailleurs l'indigo se nomme *índigo* ou aussi *añil*.

L'aniline, synthétisée ensuite à partir du nitrobenzène, a pris une importance considérable car elle est devenue l'une des matières premières essentielles de l'industrie des colorants. On emploie même l'expression *colorant d'aniline* pour la famille de colorants synthétisés à partir de l'aniline. Cela explique sa présence dans le nom de la BASF, *Badische Anilin & Soda-Fabrik*, « Fabrique d'aniline et de soude de Bade », créée en 1865, et qui fut la première à mettre sur le marché, en 1897, l'indigo (l'indigotine en fait) de synthèse. On trouve aussi l'aniline dans le nom de la société AGFA, *Aktiengesellschaft für Anilinfabrikation*, « Société par actions pour la fabrication de l'aniline », créée en 1867, qui a produit des colorants avant de se diversifier dans la photographie et de devenir Agfa-Gevaert en 1964.

### De l'aniline à la mauvéine

En 1856, William H. Perkin, jeune étudiant à l'Université de Londres, essayait de synthétiser la quinine à partir d'un dérivé de l'aniline. Par hasard, il découvrit alors un colorant de couleur violette, qu'il breveta et fit produire sous le nom anglais *mauveine*, de l'anglais *mauve*, « couleur mauve », la couleur de la mauve, la fleur (en anglais *mallow*). Ainsi, en cherchant la quinine, Perkin trouva la *mauvéine*, un pur effet de sérendipité.

La mauvéine fut le premier colorant de synthèse commercialisé, et son nom rappelle la couleur des fleurs de la plupart des espèces de mauves (une trentaine dans le genre *Malva*).



Fleur de mauve et molécule de mauvéine.

### De l'aniline à la fuchsine

C'est également à partir d'aniline et d'autres composés aminés que le chimiste français François-Emmanuel Verguin a découvert en 1858 un nouveau colorant, perfectionné l'année suivante par les frères Renard, teinturiers à Lyon, qui le nommèrent *fuchsine* en référence « à la couleur de la fleur du fuchsia » (cf. *L'Act. Chim.* juin-juil.-août 2013). On sait que le fuchsia lui-même devait son nom au botaniste allemand Leonhart Fuchs, où l'on retrouve un nom de renard, *Fuchs* en allemand !



*Fuchsia triphylla*, *Fuchsia magellanica* et molécule de fuchsine.

Si les fleurs de la plupart des espèces de mauves ont sensiblement la même couleur mauve, les fleurs des fuchsias, dont les espèces sont plus nombreuses (environ 110 dans le genre *Fuchsia*), sont plus diversifiées : tantôt unicolores, d'un rouge plus ou moins violacé, tantôt bicolors, le plus souvent avec les sépales rouges et les pétales bleus ou violets. C'est cette dernière nuance violette, sans doute la plus originale, qui est retenue pour la couleur *fuchsia*. Par ailleurs, la couleur de la fuchsine, nommée aussi *rouge d'aniline*, peut varier du rouge au violet : selon le brevet des Renard, elle est « *d'un beau rouge lorsqu'on la regarde en couche mince et par transparence.* » En conclusion, la relation entre la couleur fuchsia, la couleur de la fuchsine et celle des fleurs de fuchsia reste un peu confuse.

### Épilogue

Est-ce à cause de cette confusion qu'est apparue très vite en Angleterre une autre appellation pour la couleur, *magenta*, qui se réfère, on ne sait pas vraiment pourquoi, à la victoire franco-sarde sur les Autrichiens à Magenta le 4 juin 1859, sept jours seulement après l'obtention par les frères Renard de leur brevet de la fuchsine, le 28 mai 1859 (établi d'après un procès-verbal du 8 avril précédent). C'est en tout cas le terme *magenta* qui s'emploie aujourd'hui pour le colorant, qui n'est d'ailleurs plus de la fuchsine, devenu un réactif coloré en biologie, ni même fabriqué à partir d'aniline.

Pierre AVENAS\*,  
ex directeur de la R & D dans l'industrie chimique.

\*pier.avenas@orange.fr

# Le grain de sel du RJ-SCF

## Le RJ-SCF fête ses cinq ans !



Créé le 18 juillet 2014, le Réseau des Jeunes chimistes de la Société Chimique de France (RJ-SCF) avait pour objectifs de fédérer les actions pour et avec les chimistes, qu'ils soient étudiants, doctorants, postdoctorants ou permanents de moins de 35 ans dans les secteurs académique et industriel en France, et d'être plus visible sur le plan international vis-à-vis des réseaux des jeunes chimistes européens de l'EuChemS (European Young Chemists' Network, EYCN).

Pour célébrer les cinq ans du réseau, le Bureau national du RJ-SCF a organisé un événement à Montpellier les 18 et 19 octobre dernier (figure 1) en invitant tous les représentants des Bureaux RJ-SCF régionaux et des divisions. Cette rencontre a permis de discuter des nombreux accomplissements, des projets à venir et d'éclairer ses forces et faiblesses aux niveaux national et régional. Son développement est maintenant notre priorité afin de favoriser les échanges entre les secteurs académique et industriel, aider les jeunes à l'insertion professionnelle, promouvoir la chimie par la formation, et devenir un acteur institutionnel incontournable en France et à l'international dans le domaine de la chimie.



Figure 1 - Membres nationaux et régionaux présents lors des premières Journées du RJ-SCF à Montpellier les 18 et 19 octobre dernier. De gauche à droite et de haut en bas : Rita Zakhia Douaihy (présidente RJ-SCF Normandie), Roselyne Jeanne-Brou (gestionnaire du compte LinkedIn RJ-SCF national), Yves Yeboue (membre actif RJ-SCF Occitanie Méditerranée), Jonathan Potier (président RJ-SCF Hauts-de-France), Luca Pasquini (chargé de communication RJ-SCF PACA), Jérémy Dhainaut (délégué aux actions partenariales RJ-SCF national), Simon Cassegrain (membre actif RJ-SCF Occitanie Méditerranée), Ghinwa Fayad (secrétaire RJ-SCF Normandie), Nazim Ocal (trésorier RJ-SCF Auvergne), Bérengère Aubry (membre actif RJ-SCF Alsace), Esther Cazares-Cortes (membre actif RJ-SCF Ile-de-France), Liva Dzene (présidente RJ-SCF Alsace), Alexandre Hervé (vice-président RJ-SCF national, correspondant auprès du Bureau national de la SCF), Aurélien Veber (membre actif RJ-SCF Hauts-de-France), Gérald Munoz (secrétaire RJ-SCF Auvergne), Céline Pagis (vice-présidente RJ-SCF Rhône-Alpes), et Maéva Coste (présidente RJ-SCF Occitanie Méditerranée).

### Le RJ-SCF au sein de la SCF

La création et le développement du RJ-SCF a été une étape importante dans la vie de la Société Chimique de France. Avant,

il n'existait que des « clubs de jeunes chimistes », sans aucune interaction ni stratégie nationale commune.

Ainsi, les premières années du RJ-SCF ont été principalement dédiées à sa structuration avec le déploiement de Bureaux dans les régions de France et la création d'un Bureau national, dont le premier président a été Grégory Chatel (voir encadré).

Au fil des années, l'augmentation significative dans la SCF du poids des jeunes chimistes (plus de 40 % des membres) a permis la création d'un poste de vice-président RJ-SCF en décembre 2018. Il a notamment pour mission d'être le correspondant privilégié auprès du Bureau national de la SCF, et par conséquent de légitimer l'action des jeunes en faisant entendre leurs voix au plus haut niveau de l'association.

Cet événement a également été accompagné par la création de trois sièges au CA de la SCF dédiés aux représentants des RJ-SCF (sur 24 disponibles, actuellement quatre « jeunes » sont représentés dont un élu directement). Le futur déploiement des nouveaux statuts et du règlement intérieur de la SCF assurera le développement plus large du RJ-SCF dans toutes les divisions, interdivisions et subdivisions de l'association et donnera une plus grande légitimité au réseau.

### Les collaborations nationales

Des collaborations avec des institutions extérieures et du monde de l'entreprise ont vu le jour ces dernières années grâce à l'action des jeunes. Des partenariats ont notamment été créés avec le Comité National de la Chimie (CNC), France Chimie, Adoc Talent Management et l'Inspection générale de l'Éducation nationale.

Nous pouvons citer la création, à l'initiative de France Chimie, du « Prix Pierre Potier des lycéens » à l'occasion de « 2018-2019, Année de la chimie de l'école à l'université ». Ce prix a connu un très grand succès et a permis, grâce notamment à l'intervention d'un certain nombre de bénévoles du RJ-SCF, de faire découvrir les innovations industrielles en matière de chimie verte et durable à 176 classes de lycéens. La seconde édition est en passe de détrôner la première avec plus de 200 classes inscrites. N'hésitez pas à vous enregistrer en tant qu'intervenant !

D'autres faits marquants sont la présence du RJ-SCF dans les CA de France Chimie et du CNC, permettant de tisser de nombreux liens inter-organisationnels et dont les jeunes chimistes ont déjà senti les conséquences, avec par exemple la venue de la directrice générale de France Chimie lors du dernier symposium jeunes du congrès SCF18, ou la participation du RJ-SCF à l'organisation du programme jeunes du congrès international IUPAC 2019.

Malheureusement, nous déplorons la perte d'autres collaborations comme avec la Fédération des élèves ingénieurs chimistes (FEIC), la Fédération nationale des étudiant.e.s en sciences (AFNEUS), le Réseau international des jeunes chimistes et ingénieurs chimistes dans le domaine de la chimie verte (NESSE) et d'autres, principalement par manque de moyens humains et financiers.



« En 2014, une aventure folle débutait pour les jeunes de la SCF ! Nous allions nous structurer au sein de la SCF, nous allions être plus visibles aux niveaux national et international, nous allions faire vivre ce réseau par et pour les chimistes de moins de 35 ans, et nous allions devenir une force de propositions organisée et audible ! Avec ma binôme de choc, Camille Oger, et les présidents des « Clubs de jeunes » de l'époque, nous avons donc défini un nom (RJ-SCF), créé un logo via un concours, structuré des objectifs et mis en place un mode de fonctionnement.

Le soutien des Bureaux nationaux de la SCF qui se sont succédé a permis une évolution rapide de ce réseau national. J'ai eu l'honneur d'en être le premier président, et pendant ce mandat de trois ans, nous avons fait bouger les lignes, mis beaucoup d'énergie pour montrer l'intérêt de structurer les jeunes de la SCF. Les résultats ont été nombreux : une augmentation significative du nombre de membres jeunes, la création de la rubrique « Le grain de sel du RJ-SCF » dans *L'Actualité Chimique*, l'aide au lancement de *L'Actualité Chimique Découverte*, la présence sur les réseaux sociaux, le rapprochement avec d'autres réseaux nationaux, internationaux et industriels, etc. Toutes ces actions perdurent aujourd'hui, cinq ans après.

C'est une réelle satisfaction de voir cette continuité des projets engagés. Mon action se voulait en faveur de la modernisation de la SCF, essentielle selon moi, pour qu'elle soit LE réseau incontournable qui regroupe tous les chimistes de France. Même si j'ai terminé mon mandat avec un sentiment de ne pas avoir pu aller assez loin dans cet objectif, les avancées restent considérables, et le RJ-SCF doit continuer à insuffler cette modernité dans le réseau des chimistes !

Mes remerciements vont à tous les jeunes et moins jeunes qui ont soutenu la création du RJ-SCF et qui continuent à s'investir ou à soutenir ses actions ! »

**Grégory Chatel**

Maitre de conférences HDR à l'Université Savoie Mont Blanc  
Président du RJ-SCF (2014-2017)



Membres du Bureau originel du RJ-SCF en 2014, de gauche à droite : Pierrick Ondet, Grégory Chatel, Marie-Aude Hiebel, Claudia Addamiano, Camille Oger, Maxime Rossato, Raphaël Lebeuf, Audrey Diouf-Lewis et Gaëtan Montegut (tous les membres ne figurent pas sur la photo).

## Les collaborations internationales

Dans le domaine de la chimie, la France est un acteur majeur au niveau international, et son réseau de (jeunes) chimistes doit l'être autant. Le RJ-SCF, en tant que réseau des chimistes de moins de 35 ans, est membre de l'European Young

Chemists' Network (EYCN), le réseau de jeunes de l'EuCheMS (European Association for Chemical and Molecular Sciences). Chaque réseau jeunes de chaque société membre a au moins un représentant au sein du Bureau de l'EYCN. Tous les ans, au cours de l'Assemblée générale, les représentants se réunissent afin d'échanger sur leurs activités et discuter sur les actions de l'EYCN.

Les jeunes chimistes sont aussi représentés internationalement avec la création récente de l'International Younger Chemists Network (IYCN), dont deux représentants français ont été renouvelés cette année.

La présence de ce type de réseaux européens et internationaux permet l'élaboration d'activités destinées aux jeunes à plus grande échelle et une visibilité accrue des pays en voie de développement, permettant le partage et l'entraide. Cependant, aucune relation ou action directe entre réseaux jeunes européens et plus précisément frontaliers n'existe réellement. L'accord de coopération signé en mars dernier à Brême entre le RJ-SCF et notre analogue allemand, le JungChemikerForum (JCF), a permis de créer les bases de futures actions dans nos deux pays (figure 2). Nous souhaitons également dans les prochaines années étendre notre coopération aux autres sociétés savantes limitrophes par la création d'évènements communs, afin de dynamiser nos régions frontalières et créer un pôle d'excellence.



Figure 2 - Signature de l'accord franco-allemand à Brême, JungChemikerForum (JCF).

## Actions marquantes en régions

### **Favoriser les échanges entre les secteurs académique et industriel**

Èvènement « à succès », les déjeuners « Chimie & Avenir » sont organisés tous les trimestres par la région Rhône-Alpes, autour des métiers de la recherche et des rencontres entrepreneuriales et startups. Ils permettent à trois à quatre intervenants de raconter leurs parcours à des jeunes chimistes dans un système de questions/réponses convivial et informel. Devenu incontournable sur la région de Lyon, cet évènement attire une cinquantaine de participants par déjeuner.

Les « Journées des jeunes Talents de la Chimie » (JTC) en Ile-de-France ou les Journées Méditerranéennes des Jeunes

Chercheurs (JMJC) en Occitanie Méditerranée et Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) sont l'occasion de favoriser les échanges entre jeunes et seniors par le biais de conférences scientifiques et de tables rondes rassemblant les milieux académique et industriel autour des sciences chimiques et de l'emploi. À ce jour, il s'agit pour les participants de construire un réseau en début de carrière ou de transmettre une expérience professionnelle.

### **Promouvoir la chimie auprès du grand public**

L'une des principales missions de la SCF est de promouvoir la chimie auprès du grand public. En dehors des événements nationaux dédiés à la science comme la « Fête de la science » ou la « Nuit des chercheurs », les RJ-SCF régionaux ne manquent pas d'imagination afin d'attiser la curiosité du public. En mars 2018, le RJ-SCF Occitanie-Méditerranée a organisé la première édition des « Cafés de la chimie » (figure 3). Fort de ce premier succès, cet événement a été renouvelé plusieurs fois. Les Cafés de la chimie permettent à des invités de partager leurs parcours, leurs travaux au quotidien, et de discuter ouvertement avec le public sur un thème chimique précis. Sur la même lignée, l'événement « Chimie d'Comptoir » (figure 3) a été mis en place en région PACA en collaboration avec l'association des doctorants locale MODocC et compte environ 40 participants par session. L'objectif du RJ-SCF est désormais de pérenniser ces événements et de les regrouper sous une même bannière afin d'augmenter leur visibilité au plan national, tout en restant « ludiques » et accessibles au plus grand nombre.



Figure 3 - Les « Cafés de la chimie » du RJ-SCF Occitanie-Méditerranée et « Chimie d'Comptoir » avec le RJ-SCF PACA.

### **Journées formation et découverte**

Le RJ-SCF accompagne les jeunes chimistes tout au long de leurs études et jeune carrière (prix, bourses de congrès), du développement de leurs compétences scientifiques et transverses jusqu'à leur insertion professionnelle. En Hauts-de-France, l'équipe a créé la « Journée des masters », avec l'objectif de permettre aux étudiants de présenter leurs travaux de stage en vue de leur soutenance officielle. Grâce à la présence d'un jury composé de chercheurs et enseignants-chercheurs de différents laboratoires, ces journées sont l'occasion d'améliorer leur performance orale et de gagner en confiance. Cet événement entièrement gratuit rassemble une trentaine de personnes et contribue à la formation des plus jeunes sur des compétences utiles pour le monde du travail, permettant de favoriser l'émergence de futurs talents. Le développement professionnel est aussi une de nos priorités au sein du RJ-SCF ; c'est une raison pour laquelle l'équipe

du RJ-SCF Auvergne intervient auprès de lycées (ex : lycée professionnel Paul Constans de Montluçon, BTS métier de la chimie) afin d'organiser des ateliers CV et simuler des entretiens d'embauche avec les étudiants. Ce partenariat est une occasion unique de partage entre professeurs, étudiants et jeunes chimistes professionnels qui leur permet de discuter de leur avenir dans le domaine de la chimie. Autre fait marquant, l'organisation par le RJ-SCF Alsace de la visite du CERN (Organisation européenne pour la recherche nucléaire) à Genève qui est l'un des plus grands et des plus prestigieux laboratoires au monde.

### **Et ensuite ?**

Les discussions avec les représentants RJ-SCF à Montpellier en octobre dernier ont permis de faire émerger de nouvelles idées afin d'augmenter la cohésion et la visibilité nationale et internationale du réseau, ainsi que de répondre aux attentes des jeunes chimistes. Des pistes de travail ont vu le jour : Prix Pierre Potier des lycéens, partenariats industriels (subventions, prix, bourses, etc.), présence du RJ-SCF dans les conférences nationales, journées des écoles doctorales et journées des entités de la SCF, augmentation des collaborations intérieures et extérieures au territoire, mise en place d'actions communes à tous les RJ-SCF régionaux et reconnaissance de l'engagement des étudiants dans la SCF par les écoles doctorales dans toute la France.

Ces actions passeront par une vague de recrutements de représentants RJ-SCF dans les divisions et le Bureau national à des postes stratégiques, comme un délégué dédié aux relations avec les entités et RJ-SCF régionaux, à l'emploi et aux conférences. Elles seront également facilitées avec une transparence accrue entre les Bureaux du RJ-SCF grâce à la mise en place d'outils performants de communication qui a démarré depuis deux ans, comme une plateforme de communication accueillant tous les membres des Bureaux pour se transmettre instantanément les informations clés au développement du réseau et partager ses expériences. Ce développement se concrétise aujourd'hui. Tous les représentants se sont ainsi exprimés et ont donné leurs points de vue et idées afin d'arriver à des consensus, des solutions viables et des objectifs clairs, précis et mesurables, dans le but de faire progresser le RJ-SCF et la SCF, le réseau de tous les chimistes, notre réseau !

Alors, si vous êtes motivés par un réseau dynamique, n'hésitez pas à nous rejoindre ; notre porte est toujours ouverte ! Les représentants du réseau ont proposé que les journées du RJ-SCF deviennent annuelles ; la prochaine édition devrait avoir lieu en 2020 à Lille, entre fin juin et début juillet.

**Roselyne JEANNE-BROU,**

Gestionnaire du compte LinkedIn du RJ-SCF national.

**Alexandre HERVÉ\***,

Vice-président du RJ-SCF national et vice-président de la SCF en charge des jeunes.

\* [relation.scf.rjsf@societechimiquedefrance.fr](mailto:relation.scf.rjsf@societechimiquedefrance.fr)

## Prix Nobel de chimie 2019

### Les batteries qui ont révolutionné notre quotidien



Le prix Nobel de chimie 2019 a été décerné le 9 octobre dernier à l'Américain **John B. Goodenough\***, au Britannique **M. Stanley Whittingham** et au Japonais **Akira Yoshino** (photo © Asahi Kasei) « pour le développement des batteries lithium-ion ».

Le chimiste des matériaux que je suis ne peut que se réjouir du prix Nobel de chimie décerné à John B. Goodenough, M. Stanley Whittingham et Akira Yoshino, et ce pour plusieurs raisons.

S'il est incontestable que tous les lauréats des prix Nobel le méritent de par la qualité de leurs travaux, il est vrai aussi que les travaux récompensés sont quelquefois assez pointus et ne parlent pas forcément à tout le monde. C'est exactement le contraire dans le cas présent avec cette récompense accordée aux découvreurs de la technologie des batteries Li-ion. Il suffit de regarder autour de nous : nous avons tous un téléphone ou un ordinateur portable, alimenté par une batterie Li-ion. On peut même aller plus loin en disant que sans ces batteries, il n'y aurait ni smartphone ni ordinateur portable tels que nous les connaissons. Reportons-nous quelques années en arrière, lorsque la technologie nickel-hydrure métallique (Ni-MH) dominait le marché face aux batteries Li-ion, balbutiantes à l'époque : la consommation énergétique d'un smartphone est aujourd'hui telle que pour pouvoir l'utiliser avec des batteries Ni-MH, il faudrait le recharger plusieurs fois par jour ! Nous aurions aussi des ordinateurs de plusieurs centimètres d'épaisseur et plusieurs kilos qui n'auraient de portables que le nom... Que dire également du développement de la voiture électrique qui, même si l'autonomie de 350-400 km aujourd'hui atteinte par la plupart des constructeurs ne nous satisfait pas encore pleinement, n'existerait pas sans la technologie Li-ion ? C'est donc un prix Nobel attribué à des travaux dont tout le monde peut mesurer l'impact au quotidien et parfaitement en accord avec la philosophie des prix Nobel qui récompensent « des travaux ayant apporté le plus grand bénéfice à l'humanité. »

Un autre aspect remarquable de cette récompense est le choix des lauréats. Le Nobel étant la plus prestigieuse distinction scientifique qui existe, il est normal que leurs noms soient scrutés avec attention. Pour ce prix 2019, même si d'autres

personnes auraient pu y prétendre, les trois lauréats sont indiscutables car ils ont chacun apporté une contribution majeure ayant permis au final le développement des batteries Li-ion.

En 1976, Stanley Whittingham est le premier à montrer la possibilité d'intercaler réversiblement des ions lithium dans une électrode positive de  $\text{TiS}_2$ , et à proposer le terme d'intercalation pour décrire la réaction électrochimique dans laquelle les ions  $\text{Li}^+$  viennent contrebalancer la charge négative injectée dans  $\text{TiS}_2$  durant la réaction de réduction. Au-delà du mécanisme, c'est dans le concept que réside la rupture scientifique : il utilise un électrolyte non aqueux (à base de carbonate de propylène) pour faire cette réaction d'intercalation, en s'affranchissant des limites en potentiel des électrolytes aqueux classiquement utilisés. En associant cette électrode positive à une électrode en lithium métal – qui était la seule anode fonctionnant avec des ions  $\text{Li}^+$  disponible à l'époque –, il a réalisé la première batterie lithium qui fonctionnait à 2,5 V, c'est-à-dire à une tension supérieure à toutes les autres technologies de l'époque. Commercialisée par EXXON, cette batterie  $\text{Li}/\text{Li}_x\text{TiS}_2$  n'a pas eu le succès escompté car durant la recharge, la réduction des ions  $\text{Li}^+$  en lithium métal à l'électrode négative se produit en formant des fils de lithium qui peuvent provoquer un court-circuit interne en allant au contact de l'électrode positive. Mais le concept de la batterie lithium était né ! (figure 1).

La contribution scientifique de John B. Goodenough s'étend au-delà des batteries Li-ion, avec en particulier des travaux remarquables dans le domaine du magnétisme pour lequel il a même laissé son nom – les règles de Goodenough-Kanamori –, c'est ainsi peu dire que son activité inventive a marqué le monde scientifique.

Dans le domaine des batteries Li-ion, il s'est tout d'abord illustré au début des années 1980 en proposant un nouveau

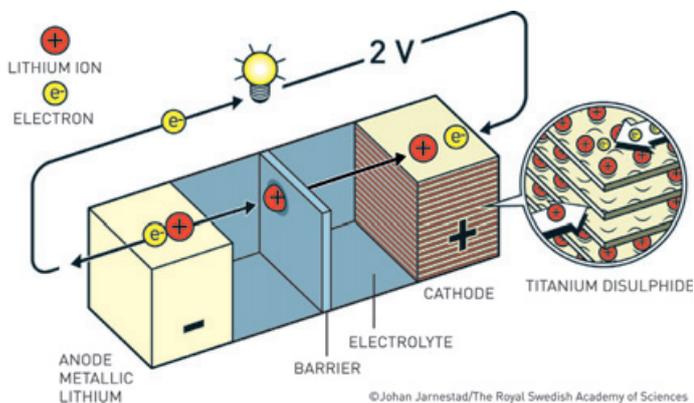


Figure 1.

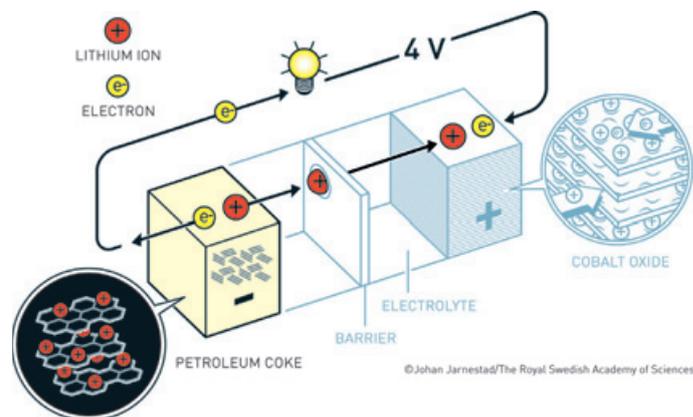


Figure 2.

matériau de cathode pour l'intercalation des ions  $\text{Li}^+$  : l'oxyde lamellaire de cobalt lithié  $\text{LiCoO}_2$  (LCO). Grâce à son potentiel de fonctionnement de l'ordre de 4 V par rapport au lithium et sa stabilité en cyclage, le LCO a ouvert la voie à la réalisation de batteries de grande densité d'énergie. Aujourd'hui, les batteries Li-ion de petits formats (électronique portable, téléphones, ordinateurs) ou de plus grandes tailles (mobilité électrique) utilisent majoritairement des électrodes positives lamellaires dont la chimie dérive de  $\text{LiCoO}_2$  ; la teneur en cobalt est diminuée par des substitutions partielles de manganèse et nickel, donnant la chimie NMC. Plus tard, au milieu des années 1990, il découvrira un autre matériau de cathode,  $\text{LiFePO}_4$ , qui est une alternative au LCO offrant une plus faible densité d'énergie mais plus de puissance.

Mais pour faire fonctionner ces électrodes positives, il fallait bien évidemment trouver une électrode négative autre que le lithium métal. C'est là qu'Akira Yoshino a joué un rôle déterminant, en proposant de remplacer le lithium métal par un composé permettant d'intercaler réversiblement les ions  $\text{Li}^+$ . Le cahier des charges pour ce matériau d'électrode négative devait être de fonctionner à un potentiel le plus proche du couple  $\text{Li}^+/\text{Li}$  pour conserver une tension de cellule élevée, et de jouer le rôle d'une structure hôte en intercalant réversiblement les ions  $\text{Li}^+$ , c'est-à-dire en échangeant les électrons nécessaires à la réalisation de réactions électrochimiques. Et c'est la clé : le lithium reste sous forme  $\text{Li}^+$  tandis que les électrons sont échangés par la structure hôte. Yoshino a proposé en 1983 un matériau carboné, le polyacétylène, qui, face à une électrode positive de LCO, a permis d'assembler la première batterie fonctionnant avec du lithium présent uniquement sous forme d'ions. La batterie Li-ion était née, avec le succès que l'on connaît (figure 2).

Aujourd'hui, les électrodes négatives utilisent toujours majoritairement du carbone, mais du carbone graphite. Lors de la décharge de la batterie, les ions  $\text{Li}^+$  quittent l'électrode de graphite et passent en solution, tandis que des électrons sont libérés par le graphite, et vont à l'électrode positive via un circuit électrique en alimentant l'objet connecté (ordinateur, tablette, voiture...). Les électrons sont consommés par le matériau d'électrode positive (à base de NMC ou LFP pour la plupart des systèmes) et la compensation de charge est

faite par l'intercalation d'ions  $\text{Li}^+$  dans la structure du matériau positif. Les réactions inverses se produisent en charge. L'invention des batteries Li-ion a permis de multiplier par trois la densité d'énergie – et donc l'autonomie – par rapport à la technologie reine de l'époque, le Ni-MH. C'est certainement la plus grande rupture scientifique dans le domaine du stockage électrochimique de l'énergie depuis la découverte de l'accumulateur au plomb par Gaston Planté en 1859.

Finalement, ce prix Nobel est aussi un formidable message adressé à la communauté des chimistes en général, et à celle des chimistes du solide en particulier. La réalisation puis le développement des batteries Li-ion est, en effet, le fruit d'avancées majeures dans la compréhension des mécanismes structuraux opérant au cours de leur fonctionnement et dans la connaissance des paramètres permettant de moduler à la fois la composition chimique et l'agencement structural des matériaux pour en optimiser les performances.

Il réaffirme aussi l'importance de la thématique des matériaux pour le stockage de l'énergie, qui a entamé le transfert et l'adaptation des connaissances acquises vers d'autres systèmes chimiques comme le sodium, ouvrant la voie vers de nouvelles générations de batteries dites post-lithium, seules à même de répondre aux nouvelles exigences sociétales. Ces travaux sont développés en France dans le cadre du Réseau sur le Stockage Électrochimique de l'Énergie (RS2E, [www.energie-rs2e.com](http://www.energie-rs2e.com)).

\* À redécouvrir dans les archives de *L'Actualité Chimique* : son article datant de 1979 sur « Les options de l'énergie solaire », [www.lactualitechimique.org/Les-options-de-l-energie-solaire](http://www.lactualitechimique.org/Les-options-de-l-energie-solaire)

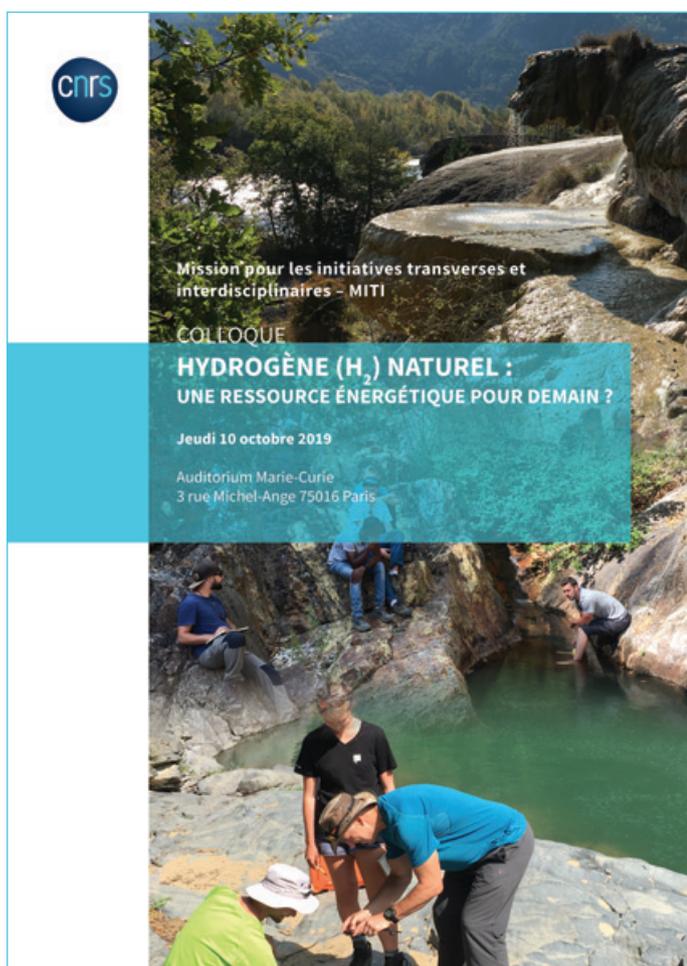
**Patrice SIMON,**

Professeur à l'Université Paul Sabatier et chercheur au Centre Inter-universitaire de Recherche et d'Ingénierie des Matériaux (CIRIMAT, UMR CNRS 5085), Toulouse.

Il coordonne avec Jean-Marie Tarascon le Réseau sur le Stockage Électrochimique de l'Énergie (RS2E, FR CNRS 3459).

\* [simon@chimie-ups-tlse.fr](mailto:simon@chimie-ups-tlse.fr)

## L'hydrogène naturel : une ressource énergétique pour demain ?



La découverte dans les années 1970, à l'occasion de l'exploration des rides médio-océaniques, de fumerolles sous-marines profondes à l'endroit des zones de formation et d'expansion des planchers océaniques, émettrices de quantités importantes de gaz riches en  $H_2$ , a inauguré la réflexion sur l'origine de ces émanations inattendues et relancé l'intérêt pour leurs pendant terrestres considérés longtemps comme anecdotiques (Chimera en Turquie, où l'Antiquité grecque situait l'ancre du monstre mythique, « feux éternels » aux Philippines, etc.). Je renvoie les lecteurs au livre récent d'Alain Prinzhofer et Éric Deville pour une documentation exhaustive [2]. Un consensus s'était établi chez les géochimistes pour en attribuer l'origine commune à la serpentinisation d'ophiolites, c'est-à-dire la réduction d'eau de mer ou météoritique infiltrée en profondeur, au contact de roches mantelliques ferreuses proximales sous les rifts, ou charriées par des mouvements tectoniques. Ce serait ainsi le réacteur « Terre » qui convertirait en énergie chimique stockable et transportable le potentiel redox existant sur notre planète entre surface oxydée et sous-surface relativement réduite : un phénomène indéfiniment durable à l'échelle humaine, au point que cette ressource énergétique puisse être considérée comme renouvelable.

Depuis une dizaine d'années seulement, la découverte de nouvelles émanations de  $H_2$  en contextes géologiques très différents [3-4] – les très anciens et ubiquistes cratons des socles continentaux – oblige à en repenser la cause dans ces autres contextes : radiolyse ? Origine très profonde [5] ? Le débat reste ouvert, et simultanément ouvertes les questions cruciales des flux et des stocks de cet hydrogène naturel.

La Mission pour les Initiatives Transverses et Interdisciplinaires du CNRS (MITI) a réuni sur une journée de colloque plus d'une centaine de participants, chercheurs de toutes disciplines, industriels, et le député Michel Delpon, président du groupe de travail sur l'hydrogène à l'Assemblée nationale [1]. Une dizaine d'exposés et vingt posters ont nourri des discussions très animées sur tous les aspects de ce sujet émergent mais peut-être extrêmement prometteur pour l'avenir de l'énergie, notre avenir à tous comme nous le savons bien.

En effet, s'il s'avère qu'il existe sur notre planète une réserve abondante et exploitable en hydrogène naturel, qui plus est renouvelable, c'est une véritable révolution socioéconomique qui s'annonce, et une excellente nouvelle pour le climat. Jusqu'à présent, toutes les projections d'une civilisation de l'hydrogène n'envisageaient qu'un rôle de vecteur pour cette petite molécule à haut contenu énergétique, stockant sous forme chimique l'énergie solaire intermittente ou la chaleur nucléaire, avec des rendements de conversion irréductiblement médiocres. Qu'elle devienne une source durable, bien répartie géographiquement, d'un combustible non polluant, ni localement ni globalement, serait la réalisation d'un rêve plus fou que ceux d'un Jules Verne.

Sur le terrain, les connaissances ont rapidement progressé, et le colloque a permis d'en faire l'inventaire : zones d'émanation souvent, mais pas toujours, caractérisées par des grappes de dépressions quasi circulaires, kilométriques, au couvert végétal très altéré, flux mesurés de l'ordre de  $100 \text{ t } H_2/\text{jour}/\text{km}^2$  : un champ de  $50 \times 50 \text{ km}$  produirait ainsi l'ordre de grandeur de la consommation mondiale actuelle de  $H_2$  à usage chimique (produit essentiellement par reformage à la vapeur du gaz naturel fossile, donc avec sous-produit  $CO_2$ ).

Le champ de Bourakébougou au Mali, découvert fortuitement par la société Petroma (représentée au plus haut niveau à ce colloque), produit un  $H_2$  pur à 98 % sous quelques bars soutenus. Une vingtaine de puits forés à ce jour permettent de délimiter un champ étendu, avec un réservoir peu profond mais confiné par une couverture efficace [6]. La production actuelle est turbinée, alimentant en électricité la localité rurale voisine. Petroma a un projet de développement industriel avec pour objectif rien moins que l'alimentation en électricité de la région de la capitale Bamako, à moins de 100 km, à un prix de revient extrêmement compétitif. Il y a là un clair enjeu de développement socioéconomique pour ce pays, hélas freiné par l'instabilité que l'on sait.

Un forage d'essai par une autre société a eu lieu récemment au Nebraska et est en cours d'analyse. Au Brésil, Engie a mis en place un système de mesure en continu des émanations sur une zone de dépressions circulaires [7] et accumule des informations quantitatives, découvrant au passage des phénomènes très inattendus, par exemple une cyclicité journalière des émissions, et une activité bactériologique spécifique exploitant cette ressource énergétique (à l'instar d'ailleurs des écosystèmes endémiques non photosynthétiques découverts au débouché des fumeurs océaniques par plusieurs kilomètres de fond). Outre Engie, Total, également très représenté à ce colloque, mobilise des équipes pour instruire le sujet.

En résumé, géologues, géochimistes, chimistes, physiciens, biologistes ont confronté leurs points de vue lors de ce colloque très conforme à la vocation de la MITI. Mais ces sciences « dures » ont laissé une bonne place dans les débats aux sciences « subtiles » de l'acceptabilité sociale et la prévention des risques industriels et environnementaux, car nul n'ignore plus qu'un grand projet technico-économique doit être co-construit avec la population usagère, et non plus technocratiquement imposé.

Il sera toutefois plus aisé au lectorat de *L'Actualité Chimique* qu'à M. Tout-le-Monde de prendre conscience de l'ampleur de la révolution énergétique et environnementale que constituerait, et constituera peut-être, l'avènement d'une ère

de l'hydrogène naturel après celle des hydrocarbures et de la fission nucléaire.

[1] Colloque « Hydrogène (H<sub>2</sub>) naturel : une ressource énergétique pour demain ? », Paris, 10 oct. 2019, [www.cnrs.fr/mi/spip.php?article1462](http://www.cnrs.fr/mi/spip.php?article1462)

[2] Prinzhofer A., Deville E., *Hydrogène naturel. La prochaine révolution énergétique ?*, Belin, 2015.

[3] Larin N. *et al.*, Natural molecular hydrogen seepages associated with surficial, rounded depression on the European craton in Russia, *Nat. Resour. Res.*, 2015, 24, p. 363.

[4] Zgonnik V. *et al.*, Evidence for natural molecular hydrogen seepage associated with Carolina bays (surficial, ovoid depressions on the Atlantic Coastal Plain, Province of the USA), *Prog. Earth Planet. Sc.*, 2015, 2 p. 31.

[5] Toulhoat H., Beaumont V., Zgonnik V., Larin N., Larin V.N., Chemical differentiation of planets: a core issue (v2), 2015, <https://arxiv.org/abs/1208.2909>

[6] Prinzhofer A., Sidy Tahara Ciss S., Diallo A.B., Discovery of a large accumulation of natural hydrogen in Bourakebougou (Mali), *Int. J. Hydrog. Energy*, 2018, 43, p. 1.

[7] Prinzhofer A. *et al.*, Natural hydrogen continuous emission from sedimentary basins: the example of a Brazilian H<sub>2</sub>-emitting structure, *Int. J. Hydrog. Energy*, 2019, 44, p. 5676.

### Hervé TOULHOAT,

Membre du Bureau de l'interdivision Énergie de la Société Chimique de France, Laboratoire de Réactivité de Surface, UMR CNRS 7197, Sorbonne Université, Faculté des Sciences et Ingénierie, Paris.

\* [herve.toulhoat@orange.fr](mailto:herve.toulhoat@orange.fr)



### Des agents intelligents pour l'imagerie moléculaire

**Résumé** Grâce à leurs propriétés magnétiques et optiques versatiles, et leurs états d'oxydation, charges et géométries variables, les complexes métalliques ont de multiples atouts pour le diagnostic et la thérapie et sont représentés dans la plupart des classes pharmaceutiques. Les complexes de gadolinium ( $Gd^{3+}$ ), utilisés avec beaucoup de succès depuis environ une trentaine d'années comme agents de contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM), en sont un bon exemple. Dans le domaine des agents de contraste IRM, les recherches s'orientent aujourd'hui vers le développement de sondes d'imagerie moléculaire, qui peuvent permettre la visualisation de différents biomarqueurs ou de paramètres physiologiques, au-delà de simples images anatomiques. La conception de tels agents intelligents repose souvent sur des principes de chimie de coordination. *Via* la modulation de la structure moléculaire, elle vise à produire une réponse IRM spécifique aux biomarqueurs. Cet article illustre ces approches par quelques exemples comme la détection d'activités enzymatiques, de neurotransmetteurs ou de l'état redox. Un autre domaine en plein essor concerne le remplacement potentiel de  $Gd^{3+}$  dans les agents de contraste par  $Mn^{2+}$ , plus biocompatible. Dans ce contexte, un défi majeur consiste à créer des complexes de  $Mn^{2+}$  qui possèdent à la fois une bonne efficacité IRM, une grande stabilité thermodynamique et une haute résistance à la dissociation *in vivo*.

**Mots-clés** Agents d'imagerie, IRM, lanthanides, manganèse, sondes intelligentes.

**Abstract** Smart agents for molecular imaging

The unique properties of metal complexes with respect to their versatile magnetic and optical features, multiple oxidation states, variable charges and geometries offer rich opportunities both in diagnostics and therapy. Metal-based drugs are present in many major pharmaceutical classes in current clinical use. Among them, gadolinium ( $Gd^{3+}$ ) complexes have been successfully used since the mid-eighties as magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents. Recent research in this field focuses on molecular imaging probes which hold the promise of MRI visualization of different biomarkers and tissue physiological parameters. The design of such smart probes is based on coordination chemistry concepts that use modulation of the molecular structure to produce a specific biomarker-dependent MRI response. Some representative examples of the potential MRI assessment of enzymatic activities, neurotransmitter concentration, or the redox state are shown. Another active field of research involves the replacement of  $Gd^{3+}$  complexes by chelates of the more biocompatible  $Mn^{2+}$ . Here the main challenge is to create  $Mn^{2+}$  complexes that combine MRI efficiency, high thermodynamic stability and resistance to *in vivo* dissociation.

**Keywords** Imaging agents, MRI, lanthanides, manganese, responsive probes.

#### Moléculaire versus anatomique : détection des biomarqueurs en IRM

Grâce à son excellente résolution spatiale et temporelle et à l'absence de toute radiation nocive, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est devenue une technique incontournable aussi bien dans le diagnostic clinique que dans la recherche biomédicale. Depuis trente ans, des complexes de métaux paramagnétiques, en particulier du gadolinium ( $Gd^{3+}$ ), sont appliqués dans environ 40 % des examens cliniques afin d'améliorer le contraste des images, par exemple entre tissus sains et tissus malades [1].

En IRM, le contraste est essentiellement basé sur la différence de temps de relaxation nucléaire ( $T_1$  et  $T_2$ ) des protons de l'eau présents dans les tissus. Grâce à son spin électronique élevé ( $S = 7/2$ ) et sa relaxation électronique lente,  $Gd^{3+}$  est le cation métallique le plus efficace à agir sur ces temps de relaxation, et donc sur le contraste en IRM. Néanmoins, il est toxique sous sa forme libre (dû à sa taille semblable à celle de  $Ca^{2+}$  et sa tendance à s'hydrolyser à pH physiologique), donc pour toute utilisation *in vivo*, il est indispensable de le chélater dans des complexes thermodynamiquement stables et cinétiquement inertes. Il est essentiel que le complexe reste intact et ne se dissocie pas pendant son passage dans le corps afin d'éviter

tout relargage du cation métallique libre. L'utilisation des agents de contraste a largement contribué au succès de l'IRM, et inversement, cette application médicale a généré une vaste recherche en chimie de coordination des lanthanides.

Alors que, traditionnellement, l'IRM produit des images anatomiques (morphologiques) ou fonctionnelles, la dernière décennie a vu l'émergence de nouvelles approches d'imagerie moléculaire. Elles cherchent à révéler des informations sur le tissu au niveau moléculaire, en visualisant des paramètres physiologiques ou la présence et/ou l'activité de molécules biologiquement intéressantes. *Via* la détection *in vivo* d'éventuelles perturbations biochimiques et physiologiques, l'imagerie moléculaire peut permettre de déceler les premiers signes « moléculaires » de la maladie, bien avant que l'apparition des conséquences morphologiques (comme une tumeur par exemple) soit évidente. On a alors accès à un diagnostic plus précoce ou à une médecine plus personnalisée. Sur un plan plus fondamental, l'imagerie moléculaire est essentielle pour la rationalisation des causes moléculaires des pathologies, et tout simplement pour une meilleure compréhension du vivant.

Contrairement à l'IRM traditionnelle « anatomique » qui peut aussi se réaliser sans injection d'un agent de contraste, toute application en imagerie moléculaire requiert un agent

d'imagerie. Une fois injectés, ces agents moléculaires peuvent spécifiquement s'accrocher sur leur cible et permettre de visualiser ainsi, ou encore changer leur capacité de visualisation IRM selon l'interaction avec leur environnement. Dans ce dernier cas, on parle d'un agent « intelligent », qui doit donc être capable de fournir une réponse IRM en fonction du biomarqueur souhaité. L'IRM est particulièrement intéressante pour ce type d'imagerie « responsive », car il est tout à fait possible de moduler l'effet de relaxation d'un agent de contraste *via* son interaction avec un biomarqueur, contrairement à l'imagerie nucléaire par exemple, où l'émission radioactive générée par l'agent d'imagerie reste indépendante de son environnement biologique.

La capacité des complexes de  $Gd^{3+}$  à accélérer la relaxation nucléaire (« l'efficacité IRM ») est exprimée par leur relaxivité,  $r_1$ , définie comme l'augmentation paramagnétique de la vitesse de relaxation des protons de l'eau pour une concentration millimolaire de l'agent. La relaxivité est intrinsèquement liée aux paramètres microscopiques du complexe, parmi lesquels les plus importants sont le nombre de molécules d'eau directement coordonnées au métal (nombre d'hydratation,  $q$ ), la vitesse d'échange  $k_{ex}$  entre ces molécules d'eau coordonnées et le solvant, et la dynamique de rotation décrite par le temps de corrélation rotationnelle ( $\tau_R$ ) [1]. Pour concevoir un agent intelligent, sa relaxivité doit être sélectivement influencée par le biomarqueur ou le paramètre physiologique que l'on souhaite détecter. Ceci peut être réalisé par la modulation de chacun des facteurs ci-dessus, même si la plupart des sondes « responsives » fonctionnent *via* un changement du nombre d'hydratation (figure 1a).

Depuis une quinzaine d'années, le transfert de magnétisation par échange chimique (« chemical exchange saturation transfer », CEST) est utilisé comme un nouveau mécanisme pour créer du contraste en IRM. Les agents CEST sont des molécules H-acides, portant des protons typiquement sur leurs fonctions amide, alcool, amine, etc. en échange lent avec le solvant

(eau). L'expérience CEST consiste à saturer sélectivement ces protons par des impulsions radiofréquence et à observer l'effet d'une telle saturation sur le signal RMN du proton du solvant. Grâce à l'échange chimique entre le proton saturé sur l'agent CEST et le solvant, le signal de ce dernier va diminuer. Cette atténuation du signal de l'eau servira à créer le contraste IRM CEST. Il est particulièrement avantageux d'utiliser des agents CEST paramagnétiques (PARACEST), qui induisent peu de relaxation mais ont un important déplacement du signal par rapport à l'eau (« shift reagents »). Les complexes de lanthanides paramagnétiques (à l'exception de  $Gd^{3+}$ ) ou de certains métaux de transition (cobalt, nickel, fer) sont les plus étudiés. Grâce aux importants déplacements chimiques des protons dans ces complexes, leur saturation sélective devient plus facile, et il est possible d'exploiter des systèmes présentant une vitesse d'échange de proton plus élevée, tout en restant dans le domaine des échanges lents. Des sondes PARACEST intelligentes opèrent le plus souvent par une modulation de la concentration ou de la vitesse d'échange de leurs protons échangeables (figure 1b).

La conception rationnelle des sondes IRM intelligentes requiert une compréhension profonde des relations entre la structure moléculaire et la relaxivité ou l'effet PARACEST des complexes métalliques. Naturellement, tout design moléculaire doit satisfaire les critères de non toxicité *in vivo* qui sont, pour un complexe métallique, essentiellement traduits par une stabilité thermodynamique et une inertie cinétique élevées afin d'éviter la libération du cation métallique. Il faut également considérer des contraintes en termes de sensibilité. L'IRM étant une technique d'imagerie peu sensible, seuls des biomarqueurs atteignant des concentrations *in vivo* au moins micromolaires, voire quelques dizaines de micromolaires, seront accessibles.

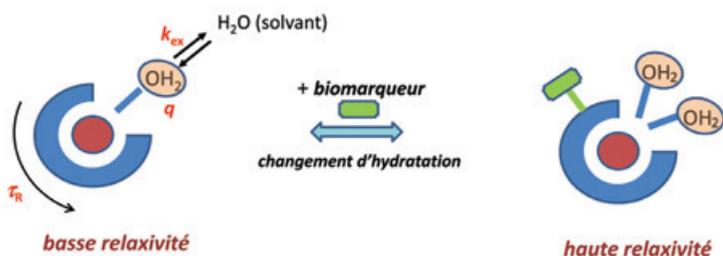
Nous allons présenter ici quelques exemples représentatifs pour la détection de divers biomarqueurs. De façon générale et malgré un travail important des chimistes dans ce domaine, très peu de sondes IRM « responsives » ont pu être aujourd'hui réellement exploitées en imagerie *in vivo*, et encore moins chez l'homme. Néanmoins, quelques applications très récentes, comme la détection du relargage du zinc dans le pancréas ou dans la prostate [2], ou encore l'imagerie de certains neurotransmetteurs dans le cerveau [3], représentent une vraie rupture technologique et promettent un changement de paradigme en IRM dans un futur très proche.

## Détection de neurotransmetteurs

Suivre les variations de concentration des neurotransmetteurs (NT) dans le cerveau par des techniques d'imagerie *in vivo* reste un défi majeur en neuroimagerie [4]. Le groupe d'Alan Jasanoff utilise l'évolution dirigée des protéines paramagnétiques naturelles pour les rendre sélectives à certains neurotransmetteurs [3, 5]. Par l'injection directe des protéines ainsi obtenues dans le cerveau du rat, ils ont réussi à observer des changements de concentration de la dopamine ou de la sérotonine. La grande sélectivité de ces sondes protéiniques est certainement un gros avantage, mais les difficultés techniques associées à l'évolution dirigée ainsi qu'aux très basses relaxivités des protéines représentent un vrai obstacle à la généralisation de cette approche, malgré les résultats spectaculaires des études exploratoires *in vivo*.

Notre groupe a plutôt opté pour la conception d'une plateforme moléculaire synthétique adaptée à la détection d'une

### a) Agents de relaxation



### b) Agents PARACEST

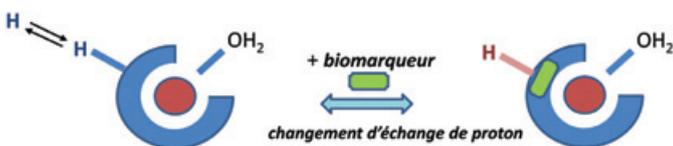


Figure 1 - a) Représentation schématique d'un complexe métallique et les paramètres déterminant sa relaxivité : le nombre d'hydratation,  $q$  ; la vitesse d'échange d'eau,  $k_{ex}$  ; et le temps de corrélation rotationnelle,  $\tau_R$ . Pour créer un agent intelligent, l'un de ces paramètres, le plus souvent le nombre d'hydratation, sera modulé par l'interaction avec un biomarqueur, et ceci conduit à un changement de relaxivité, détectable sur les images IRM. b) Les agents PARACEST possèdent des protons en échange lent avec le solvant. La concentration ou la vitesse d'échange de ces protons sont influencées par le biomarqueur pour produire un changement de signal.

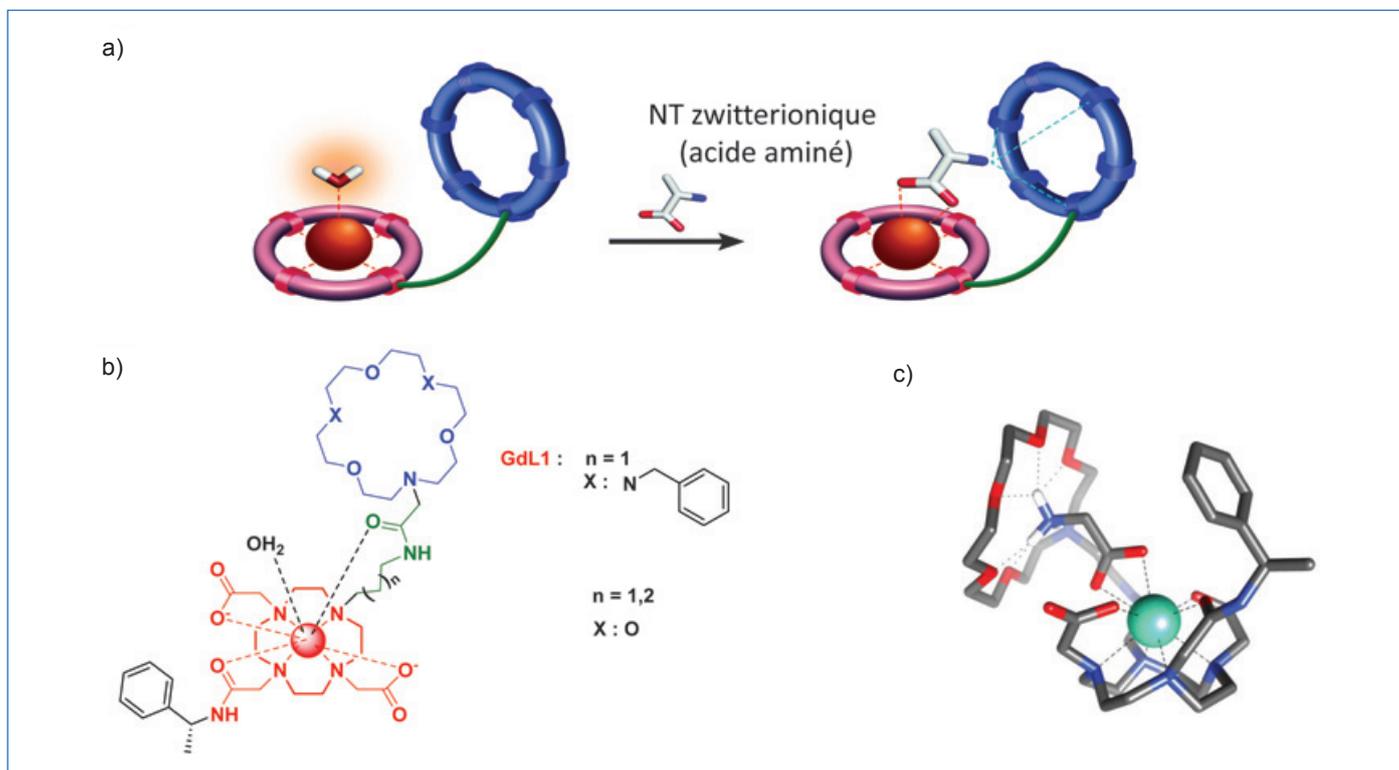


Figure 2 - a) Fonctionnement des agents de contraste sensibles aux neurotransmetteurs zwitterioniques. Le remplacement de la molécule d'eau génère une forte diminution de la relaxivité. b) Complexes de  $Gd^{3+}$  utilisés pour la détection des neurotransmetteurs. c) Calculs DFT de la géométrie du complexe ternaire formé avec la glycine. Adapté de [4] avec la permission de la Royal Society of Chemistry.

classe de neurotransmetteurs : les acides aminés zwitterioniques [6-8]. Certaines molécules de cette famille de NT, comme le glutamate, atteignent des concentrations millimolaires dans la fente synaptique, appropriées à une détection IRM. Nous ne cherchons pas nécessairement une sélectivité entre différents NT, l'objectif ultime étant de suivre l'activité neuronale qui peut impliquer la variation de plusieurs NT. Chimiquement, les acides aminés peuvent être considérés comme des hôtes bifonctionnels. En collaboration avec l'Institut Max Planck de la cybernétique en biologie (Tübingen, All.), nous avons conçu des complexes de  $Gd^{3+}$  positivement chargés sur lesquels une aza-éther couronne est greffée (figure 2). L'interaction type hôte/récepteur entre l'aza-éther couronne (anneau bleu sur la figure 2a-b) et la fonction amine du NT est renforcée par une interaction électrostatique entre le carboxylate (charge négative) du NT et le centre métallique (charge positive). La coordination des NT résulte alors en un changement du nombre d'hydratation du complexe car la molécule d'eau, coordonnée à  $Gd^{3+}$  en absence du NT, est remplacée par le carboxylate du NT. Ceci génère une diminution de la relaxivité, détectable sur les images IRM.

L'interaction des NT zwitterioniques à ces complexes de  $Gd^{3+}$  induit une forte diminution de la relaxivité (~ 80 %), alors qu'aucune variation n'est observée avec d'autres types de NT (non zwitterioniques) comme la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline. Malgré la non-sélectivité vis-à-vis de l'hydrogencarbonate qui provoque également une diminution de la relaxivité, le composé GdL1 (figure 2) a pu être utilisé avec succès pour imager la libération des NT dans une expérience IRM *ex vivo* réalisée sur une tranche de cerveau de souris [6]. La tranche de cerveau est placée dans un fluide cérébrospinal artificiel qui contient l'agent de contraste (figure 3 p. 14). Une stimulation neuronale intense est réalisée par l'injection de KCl (40 mM) dans le fluide. Les ions  $K^+$

provoquent la dépolarisation de la membrane et le relargage des neurotransmetteurs qui peut être suivi en IRM. On observe une forte diminution du signal dans différentes structures du cerveau, mais en particulier au centre de l'hippocampe, où est attendue la libération de la plus grosse quantité de NT (figure 3e, flèche verte). Cette diminution de signal est le résultat de l'interaction entre les NT et l'agent de contraste, qui conduit à une diminution de la relaxivité et donc de l'intensité du signal IRM. En répétant la même expérience en présence d'une toxine (TTX, tétradotoxine) qui empêche l'action de  $K^+$ , aucune variation du signal IRM n'est observée. Bien qu'ils soient obtenus dans un contexte *ex vivo*, ces résultats sont importants et constituent une preuve de concept de l'utilité des agents IRM sensibles aux neurotransmetteurs pour les études biologiques.

### Imagerie multimodale IRM et optique pour la détection enzymatique

Les enzymes ont un rôle fondamental dans les processus physiologiques et pathologiques et sont par essence des biomarqueurs importants en imagerie. Par ailleurs, la détection enzymatique occupe une place particulière en IRM. Les enzymes travaillent en cycles catalytiques, et de ce fait, une petite quantité d'enzyme peut être capable de transformer une grande quantité de sonde, diminuant ainsi artificiellement le seuil de détection IRM, souvent rédhibitoire pour les biomarqueurs peu concentrés. Réciproquement, l'IRM est intéressante pour la détection enzymatique car elle permet de suivre l'activité, et non seulement la présence de la protéine. Il n'est donc pas étonnant que le tout premier exemple d'agent de contraste IRM intelligent ait été conçu pour détecter une enzyme, la  $\beta$ -galactosidase [9]. Depuis, un grand nombre de sondes IRM ont été proposées dans la littérature pour le

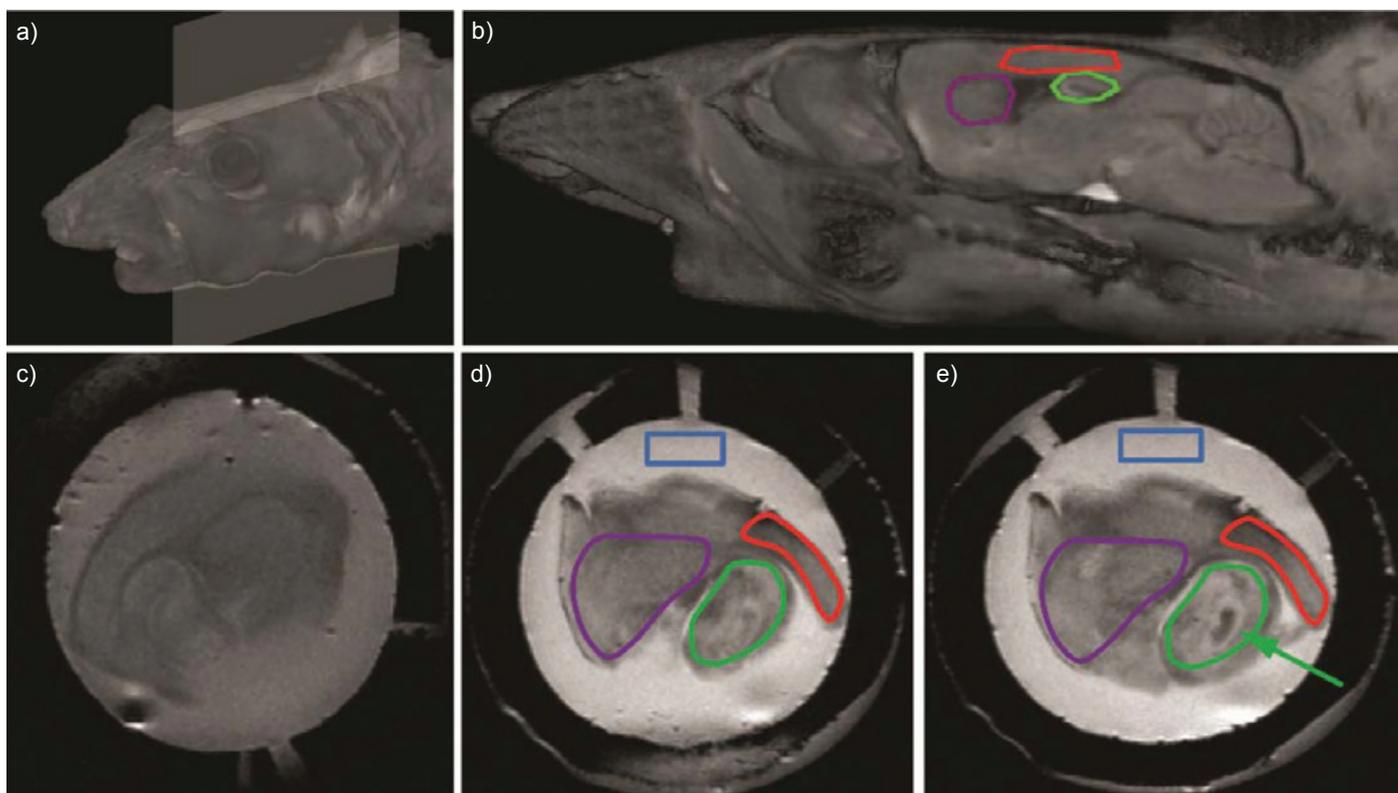


Figure 3 - Expériences IRM : images reconstituées (a et b) qui montrent l'orientation de la tranche de cerveau examinée ; images IRM de la tranche de cerveau dans un fluide cérébrospinal artificiel sans GdL1 (c) et avec 0,5 mM de GdL1 immédiatement (d) et 10 min (e) après injection de KCl dans le milieu. Une diminution du signal est observée au centre de l'hippocampe entouré en vert. Reproduit de [5] avec la permission de l'American Chemical Society.

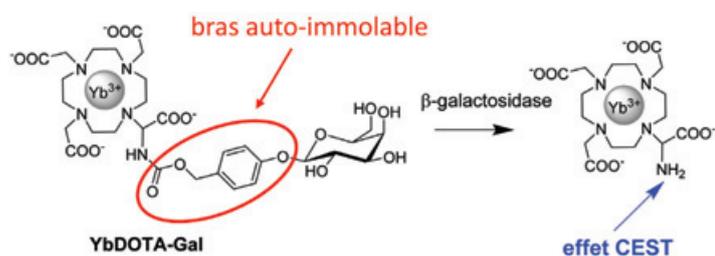


Figure 4 - Agent enzymatique auto-immolable pour la détection de la  $\beta$ -galactosidase.

suivi de l'activité des oxydoréductases, des transférases, des hydrolases, etc.

Assurer une bonne reconnaissance et une conversion enzymatique efficace de l'agent de contraste reste souvent un défi. Une stratégie intéressante pour répondre à cette problématique consiste à intégrer un bras auto-immolable dans la molécule, ce qui permet de placer le substrat plus loin du complexe métallique et de diminuer la gêne stérique. En collaboration avec l'équipe de Philippe Durand et Bernard Badet à l'ICSN (CNRS, Gif-sur-Yvette), nous avons développé une plateforme de complexes de lanthanides pour la détection d'une variété d'activités enzymatiques (figure 4). Le premier exemple était un complexe de  $\text{Yb}^{3+}$  lié à un  $\beta$ -D-galactopiranoside, substrat de la  $\beta$ -galactosidase, *via* un bras auto-immolable de type benzoyloxycarbamate [10]. Le clivage enzymatique du substrat déclenche une cascade électronique qui conduit à la destruction spontanée de l'espaceur et à la formation d'une amine. L'échange de protons sur cette amine est suffisamment lent et est à l'origine du signal PARACEST observable. Ce système a plusieurs avantages :

- c'est une sonde enzymatique « off-on », c'est-à-dire que le signal IRM apparaît après la coupure enzymatique et est donc plus facile à observer ;

- en choisissant un autre substrat, tout en gardant le reste de la molécule, il est possible de détecter d'autres enzymes ; l'effet PARACEST peut ainsi être optimisé une seule fois pour diverses activités enzymatiques [11].

Ce système a été modifié par la suite afin d'être également détectable en imagerie optique. Comme chaque modalité d'imagerie a ses avantages et ses limites, il est souvent intéressant de combiner deux (voire plus) techniques complémentaires, de façon simultanée ou séquentielle. L'objectif est d'obtenir des informations biologiques ou médicales plus sûres, plus détaillées et moins ambiguës. On parle alors d'imagerie multimodale, et idéalement, l'agent d'imagerie doit intégrer dans une seule entité moléculaire des capacités de détection pour chaque technique. Quand on souhaite combiner l'IRM avec l'imagerie optique, les lanthanides sont particulièrement intéressants car ils combinent des propriétés magnétiques et lumineuses remarquables. Parmi les quatorze lanthanides, douze sont paramagnétiques dont  $\text{Gd}^{3+}$ , et plusieurs émettent une luminescence dans la région visible ou proche infrarouge. Puisqu'ils sont tous chimiquement semblables, il est possible de les chélater avec le même ligand. En fonction du métal choisi, ces complexes sont utilisables pour une détection optique ou IRM, tout en ayant une biodistribution identique. Notre objectif était de proposer une plateforme de détection enzymatique qui, en fonction du lanthanide chélaté, serait capable de fournir une réponse aussi bien dans les deux types de détection IRM – PARACEST (par ex.  $\text{Tb}^{3+}$ ,  $\text{Yb}^{3+}$ ,  $\text{Dy}^{3+}$ , etc.) et relaxation ( $\text{Gd}^{3+}$ ) – qu'en imagerie optique (visible :  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$  ; proche infrarouge :  $\text{Yb}^{3+}$ ,  $\text{Nd}^{3+}$ , etc.). Pour cela, il faut combiner différentes fonctionnalités au sein du ligand :

- il doit assurer la coordination d'une molécule d'eau dans le complexe de  $\text{Gd}^{3+}$ , indispensable pour une bonne relaxivité ;

- il doit posséder des protons en échange lent afin de produire un effet PARACEST quand il est complexé à d'autres lanthanides paramagnétiques ;

- enfin, la structure moléculaire doit également intégrer un groupement chromophore, qui sera capable de sensibiliser la luminescence des lanthanides (absorber l'énergie d'excitation et la transférer sur le cation métallique).

Le premier prototype de cette famille contient une pyridine qui joue le rôle de chromophore [12] (figure 5). De plus, la pyridine fournit une fonction coordonnante au lanthanide et contribue ainsi à la stabilité du complexe. Elle permet également l'introduction facile du bras auto-immolable dans différentes positions. Ce concept a été testé sur les composés modèles LnL2 et LnL3 (figure 5), où le premier représente l'agent enzymatique mais sans le substrat et le bras auto-immolable complet et le deuxième est le produit final attendu après coupure enzymatique. Les spectres d'émission indiquent une augmentation de l'intensité de luminescence entre LnL2 et LnL3 (20 fois dans le cas du complexe de Tb<sup>3+</sup>, émettant dans le visible, et 6,5 fois pour l'analogue de Yb<sup>3+</sup>, émettant dans le proche infrarouge). Un important effet PARACEST est observé pour les complexes YbL2 et Tbl2 comportant une fonction carbamate, effet qui disparaît pour les dérivés amines YbL3 et Tbl3. Enfin, quand Gd<sup>3+</sup> est complexé à ces deux ligands, on observe une augmentation d'environ 100 % de la relaxivité en passant de GdL2 à GdL3 ( $r_1 = 1,91 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  et  $3,77 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  respectivement ; 60 MHz, 25 °C). Ce système a été le tout premier exemple d'un design moléculaire unique qui peut permettre la détection enzymatique dans trois modalités d'imagerie, selon le lanthanide complexé [12].

## Vers le remplacement de Gd<sup>3+</sup> par un métal plus biocompatible

Depuis quelques années, la recherche s'intensifie pour remplacer le gadolinium par d'autres métaux paramagnétiques qui sont plus biocompatibles. Mn<sup>2+</sup> possède cinq électrons *d* non appariés, une relaxation électronique lente et une vitesse d'échange d'eau rapide, des propriétés intéressantes pour le développement d'agents de contraste. Ce cation doit aussi être chélaté dans des complexes thermodynamiquement stables, cinétiquement inertes, et qui contiennent en plus une molécule d'eau coordonnée au métal pour une bonne efficacité IRM. Des ligands possédant cinq ou six fonctions coordonnantes et une structure rigide et pré-organisée sont les plus adaptés (voir [13] pour une revue récente).

Parmi les ligands macrocycliques, le PC2A-BP (figure 6) est particulièrement intéressant car il forme un complexe stable et surtout très inerte (le temps de demi-vie de dissociation estimé dans des conditions physiologiques, pH 7,4 et 37 °C, est tout à fait remarquable : ~ 80 heures) [14]. Le groupement diphenyle rend possible l'interaction entre le complexe et l'albumine sérique, la protéine la plus abondante dans le sang. Grâce à cette interaction, la relaxivité du complexe est multipliée par six en présence d'albumine et le complexe reste plus longtemps dans la circulation, deux facteurs essentiels pour une application en IRM angiographique. Ainsi, le complexe MnPC2A-BP, injecté à une dose quatre fois inférieure à la normale, a permis de visualiser la microvascularisation dans le cerveau de la souris, invisible sans cet agent de contraste (figure 6).

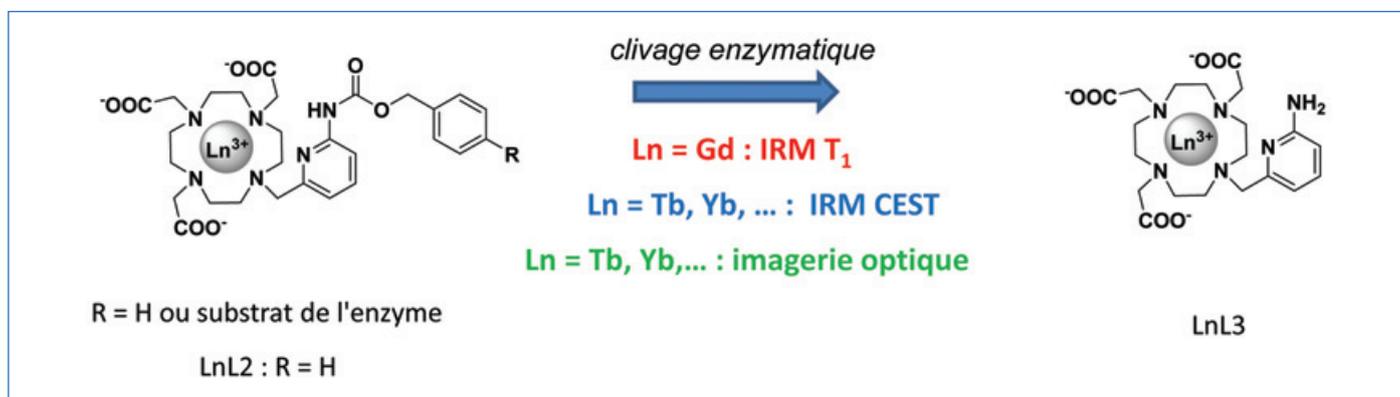


Figure 5 - Sondes multimodales pour la détection enzymatique : selon le lanthanide complexé, la détection peut se faire en IRM classique T<sub>1</sub>, IRM CEST ou imagerie optique. Le complexe LnL2 est un composé modèle sans le substrat.

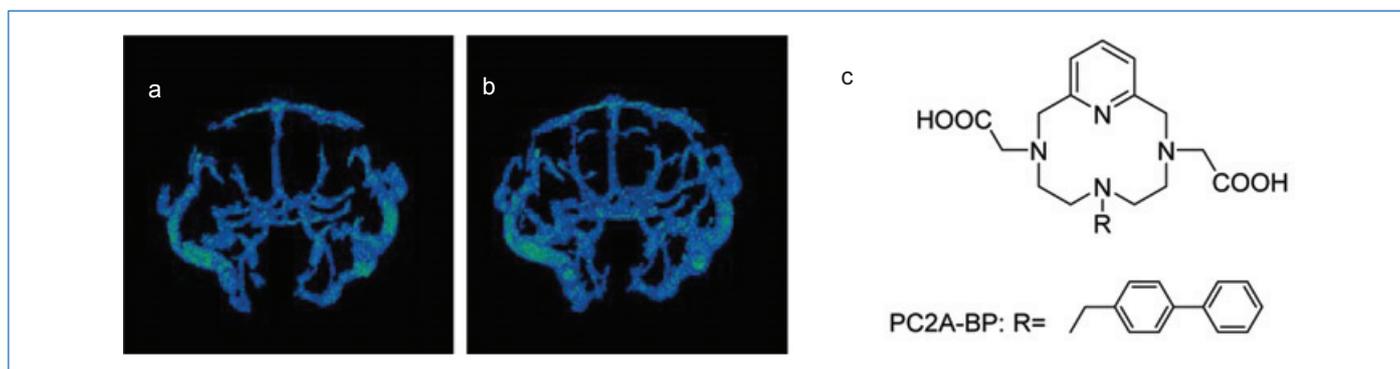


Figure 6 - Le complexe MnPC2A-BP permet de visualiser par IRM la microvascularisation dans le cerveau de la souris, même longtemps après injection. Images enregistrées avant (a) et 30 minutes après (b) l'injection de l'agent de contraste. (c) Structure du ligand PC2A-BP.

## Visualisation de l'état redox du tissu

Dans le corps, l'état redox des espaces extra- et intracellulaires est strictement régulé par de nombreux couples redox biologiques, et tout déséquilibre peut conduire à des situations pathologiques. La visualisation de l'état redox est un objectif majeur aussi bien en imagerie clinique que dans la recherche biomédicale. Ces dernières années, l'imagerie TEP (tomographie par émission de positons) a eu beaucoup de succès cliniques pour détecter l'hypoxie des cellules cancéreuses par exemple, un indicateur déterminant dans la progression tumorale et la résistance aux traitements conventionnels. Pour visualiser l'état redox des tissus en IRM, on pense avant tout aux agents de contraste à base de métaux qui possèdent deux formes redox avec des propriétés magnétiques, et donc des relaxivités, différentes [15]. Ces complexes doivent posséder un potentiel redox adapté au potentiel des régulateurs redox dans l'environnement biologique (par ex. le potentiel du glutathion dans la cellule varie entre 240 mV (prolifération) et 170 mV (apoptose) [15]). La conversion entre leurs deux états redox doit être rapide, compatible avec l'imagerie. La complexation stable des deux formes redox du métal avec le même ligand représente souvent un défi de chimie de coordination non négligeable, mais ce critère est indispensable pour la biocompatibilité du système.

Dans ce contexte, nous avons commencé il y a longtemps à explorer le couple  $\text{Eu}^{2+}/\text{Eu}^{3+}$  en utilisant des ligands macrocycliques et cryptates [16].  $\text{Eu}^{2+}$  est isoélectronique de  $\text{Gd}^{3+}$  et donc fortement paramagnétique ( $S = 7/2$ ) et efficace en IRM, alors que  $\text{Eu}^{3+}$  a peu d'effet de relaxation. L'optimisation du potentiel redox à des valeurs adaptées à la biologie et la complexation des deux formes  $\text{Eu}^{2+}$  et  $\text{Eu}^{3+}$  avec un seul ligand représentent encore des difficultés, malgré des progrès récents [17].

Le couple  $\text{Mn}^{2+}/\text{Mn}^{3+}$  a été également étudié pour le développement des sondes redox. En raison de son plus faible paramagnétisme (souvent en configuration haut spin  $S = 2$ ) et sa relaxation électronique rapide,  $\text{Mn}^{3+}$  a des relaxivités moins élevées que  $\text{Mn}^{2+}$ . Néanmoins, les mécanismes de relaxation et la dépendance de ces mécanismes en fonction du champ magnétique sont très différents pour les deux cations, et dans certaines conditions, la forme oxydée du complexe peut s'avérer plus efficace comme agent de contraste IRM.

Ici aussi, la stabilisation des formes oxydées et réduites avec le même ligand reste souvent compliquée. Peter Caravan et ses collègues ont proposé un ligand Janus « à deux faces » qui offre une coordination différente à  $\text{Mn}^{2+}$  et  $\text{Mn}^{3+}$  (figure 7) [18]. Une inter-conversion rapide entre les deux états du complexe est provoquée par la L-cystéine (pour la réduction) ou l'activité peroxydase (pour l'oxydation).

Nous avons développé un dérivé fluoré de porphyrine, capable de former un complexe hydrosoluble et stable à la fois avec  $\text{Mn}^{3+}$  et  $\text{Mn}^{2+}$  (figure 7) [19]. La transformation redox entre les deux est réversible et se fait par réaction avec de l'acide ascorbique (réduction) et de l'oxygène (oxydation). Curieusement, le glutathion ou la cystéine, deux réducteurs biologiquement importants, ne peuvent pas réduire  $\text{Mn}^{\text{III}}(\text{porph})$  à cause de leur coordination au métal, et ce malgré un potentiel redox approprié. Cela rend donc le système sélectif à la détection de l'acide ascorbique.

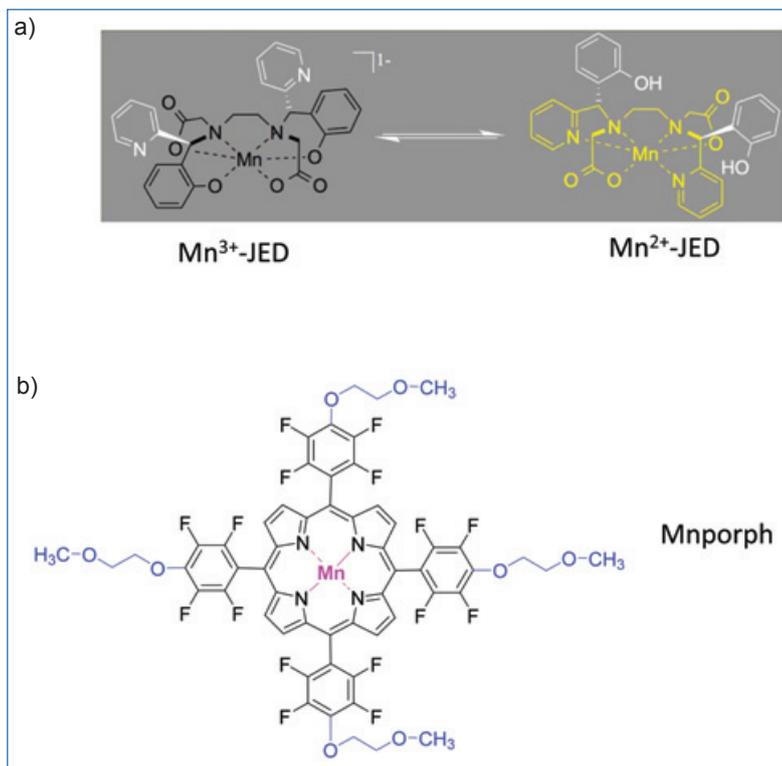


Figure 7 - Complexes de Mn pour la détection de l'état redox : a) complexes formés avec un ligand Janus (reproduit de [18] avec la permission de l'American Chemical Society) ; b) complexe porphyrinique.

## L'ingénierie moléculaire pour explorer le vivant

Les complexes métalliques offrent une grande versatilité pour le développement d'agents de contraste IRM classiques  $T_1$  ou PARACEST et aujourd'hui, la détection de divers biomarqueurs en imagerie par résonance magnétique devient de plus en plus accessible. Ces nouvelles sondes moléculaires sont spécifiques à une application donnée. Par conséquent, leur translation clinique est difficile et reste encore lointaine. Elle sera probablement limitée à quelques agents qui peuvent représenter un marché important pour justifier les investissements. En revanche, ces complexes sont des outils précieux en imagerie préclinique (imagerie du petit animal) au service des biologistes. Par la visualisation *in vivo* des phénomènes biologiques en temps réel et sans limitation en profondeur, les sondes d'IRM moléculaire permettront de mieux explorer et comprendre le vivant. Les activités de notre équipe s'inscrivent dans ce travail d'ingénierie moléculaire au service de l'imagerie.

*L'auteur remercie tous ses collaborateurs, collègues, doctorants, postdoctorants, avec qui elle a travaillé, en particulier Célia Bonnet, Sara Lacerda, Jean-François Morfin et Agnès Pallier avec qui ces projets sont développés à Orléans depuis une dizaine d'années, ainsi que le CNRS qui lui donne la possibilité de mener ses recherches en toute liberté et dans d'excellentes conditions de travail, et tous les financeurs (ANR, la Ligue contre le Cancer, INCa, la Région Centre Val-de-Loire, MESRI, GE Healthcare) et les réseaux européens COST pour les nombreux échanges scientifiques.*

[1] *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*, 2<sup>nd</sup> ed., A.E. Merbach, L. Helm, E. Tóth (eds), John Wiley & Sons, 2013.

[2] Lux J., Sherry A.D., *Advances in gadolinium-based MRI contrast agent designs for monitoring biological processes in vivo*, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2018, 45, p. 121.

[3] Lee T., Cai L.X., Lelyveld V.S., Hai A., Jasanoff A., *Molecular-level functional magnetic resonance imaging of dopaminergic signaling*, *Science*, 2014, 344, p. 533.

- [4] Angelovski G., Tóth E., Strategies for sensing neurotransmitters with responsive MRI contrast agents, *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, 46, p. 324.
- [5] Hsieh V., Jasanoff A., Bioengineered probes for molecular magnetic resonance imaging in the nervous system, *ACS Chem. Neurosci.*, **2012**, 3, p. 593.
- [6] Oukhatar F., Mème S., Mème W., Szeremeta F., Logothetis N.K., Angelovski G., Tóth E., MRI sensing of neurotransmitters with a crown-ether appended Gd<sup>3+</sup> complex, *ACS Chem. Neurosci.*, **2015**, 6, p. 219.
- [7] Oukhatar F., Meudal H., Landon C., Platas-Iglesias C., Logothetis N.K., Angelovski G., Tóth E., Macrocyclic Gd<sup>3+</sup> complexes with pendant crown ethers designed for binding zwitterionic neurotransmitters, *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, p. 11226.
- [8] Oukhatar F., Eliseeva S.V., Bonnet C.S., Placidi M., Logothetis N.K., Petoud S., Angelovski G., Tóth E., Towards MRI and optical detection of zwitterionic neurotransmitters: near-infrared luminescent and magnetic properties of macrocyclic lanthanide(III) complexes appended with a crown ether and a benzophenone chromophore, *Inorg. Chem.*, **2019**, 58, p. 13619.
- [9] Moats R.A., Fraser S.E., Meade T.J., A "smart" magnetic resonance imaging agent that reports on specific enzymatic activity, **1997**, 36, p. 726.
- [10] Chauvin T., Durand P., Bernier M., Meudal H., Doan B.-T., Noury F., Badet B., Beloeil J.-C., Tóth E., Detection of enzymatic activity by PARACEST MRI: a general approach to target a large variety of enzymes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, p. 4370.
- [11] Chauvin T., Torres S., Rosseto R., Kotek J., Badet B., Durand P., Tóth E., Lanthanide(III) complexes bearing a self-immolative arm: potential enzyme responsive contrast agents for magnetic resonance imaging, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, p. 1408.
- [12] He J., Bonnet C.S., Eliseeva S.V., Lacerda S., Chauvin T., Retailleau P., Szeremeta F., Badet B., Petoud S., Tóth E., Durand P., Prototypes of lanthanide(III) agents responsive to enzymatic activities in three complementary imaging modalities: visible/near-infrared luminescence, PARACEST- and T<sub>1</sub>-MRI, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, p. 2913.
- [13] Botta M., Carniato F., Esteban-Gomez D., Platas-Iglesias C., Mn(II) compounds as an alternative to Gd-based MRI probes, *Fut. Med. Chem.*, **2019**, 11, p. 1461.
- [14] Kálmán F.K., Nagy V., Váradi B., Garda Z., Mème S., Mème W., Tóth E., Tircsó G., Mn(II)-based MRI contrast agent candidate for vascular imaging, *soumis*.
- [15] Pinto S.M., Tomé V., Calvete M.J.F., Castro M.M.C.A., Tóth E., Galdes C.F.G.C., Metal-based redox-responsive MRI CAs, *Coord. Chem. Rev.*, **2019**, 390, p. 1.
- [16] Tóth E., Burai L., Merbach A.E., Similarities and differences between the isoelectronic Gd<sup>III</sup> and Eu<sup>II</sup> complexes with regard to MRI contrast agent applications, *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, 216-217, p. 363.
- [17] Lina A.B., Allen M.J., Synthesis, characterization, and handling of Eu<sup>II</sup>-containing complexes for molecular imaging applications, *Front. Chem.*, **2018**, 6, p. 1.
- [18] Gale E.M., Jones C.M., Ramsay I., Farrar C.T., Caravan P., A Janus chelator enables biochemically responsive MRI contrast with exceptional dynamic range, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, p. 15861.
- [19] Pinto S.M.A., Calvete M.J.F., Ghica M.E., Soler S., Gallardo I., Pallier A., Laranjo M.B., Cardoso A.M.S., Castro M.M.C.A., Brett C.M.A., Pereira M.M., Tóth E., Galdes C.F.G.C., A biocompatible redox MRI probe based on a Mn(II)/Mn(III) porphyrin, *Dalton Trans.*, **2019**, 48, p. 3249.

**Éva JAKAB TÓTH\***,  
Directrice de recherche au CNRS,  
Centre de Biophysique Moléculaire,  
CNRS UPR 4301, Orléans.  
**Elle a reçu la Médaille d'argent  
du CNRS en 2018.**

\*eva.jakabtoth@cnrs-orleans.fr



© Linda JEUFRAULT/CNRS Photothèque.



## Réactivité et spécificité près de chez Vous!



Avec deux sites de production en France, CARLO ERBA Reagents est **votre partenaire de choix** pour vos produits chimiques de **haute qualité** avec un catalogue de **plus de 6000 références** :

- Solvants pour la chromatographie liquide et gaz (HPLC, UHPLC, GC-MS, etc...)
- Standards
- Acides et bases
- Sels et additifs
- Mélanges, solutions titrées
- [...]



Site de Peypin (13)



Site de Val de Reuil (27)

www.carloerbareagents.com



### Le contrôle de l'information macromoléculaire

**Résumé** L'information est partout, aussi bien au cœur de nos cellules que dans nos téléphones. Ainsi, le développement de nouvelles technologies permettant le stockage et le transfert d'information est devenu un enjeu scientifique majeur. Dans ce contexte, il a été récemment montré que l'information – qu'elle soit numérique ou d'autre nature – peut être stockée dans des macromolécules contenant des séquences contrôlées de monomères. Si ce principe est connu depuis longtemps en biologie, il est nouveau dans le domaine des polymères synthétiques. Dans cet article, les approches chimiques permettant d'écrire, de lire et de modifier l'information macromoléculaire sont présentées. Les applications technologiques découlant de ce nouveau domaine de recherche sont brièvement discutées. Des perspectives inédites, notamment dans le domaine de la vie artificielle sont également évoquées en fin d'article.

**Mots-clés** Chimie des polymères, polymères numériques, stockage d'information, séquençage, biologie artificielle.

**Abstract** On the control of macromolecular information

Information is everywhere. It is stored in the nucleus of our cells but also in the memories of our phones. Thus, the development of information storage and information transfer technologies has become a central topic in fundamental and applied science. In this context, it was recently proposed that information can be stored in sequence-controlled macromolecules. Although this principle is long-known in molecular biology, it has only recently been developed in synthetic polymer science. In this article, polymer chemistry approaches allowing to write, read, and edit macromolecular information are presented. Furthermore, potential technological applications of this new class of polymers are briefly discussed. Last but not least, the hypothetical but potential use of synthetic informational polymers for the development of artificial life systems is critically analyzed.

**Keywords** Polymer chemistry, digital polymers, information storage, sequencing, artificial biology.

Le XXI<sup>e</sup> siècle est sans aucun doute le siècle de l'information. En effet, les grandes avancées scientifiques et technologiques de ce début de siècle sont toutes liées d'une manière ou d'une autre à la maîtrise de l'information. Par exemple, au cours de ces deux dernières décennies, l'émergence de nouvelles technologies numériques a révolutionné le monde du travail, des loisirs et de la communication [1]. Mais les progrès de ce siècle ne se limitent pas aux domaines de l'informatique et des télécommunications : des avancées majeures ont aussi été obtenues dans le domaine de la biologie et, en particulier, de la génomique. Ainsi, le XXI<sup>e</sup> siècle a débuté avec le séquençage complet du génome humain [2-3], découverte qui a ouvert de nouveaux horizons pour la médecine et les biotechnologies, mais aussi dans d'autres champs disciplinaires tels que l'archéologie, l'histoire et la généalogie. Dans ce cas, l'information qui est traitée n'est pas numérique mais génétique, et à l'instar d'une séquence binaire stockée sur un disque dur, cette information biologique peut désormais être interprétée, copiée, créée et modifiée [4-5].

Cependant, le contrôle de l'information n'est pas l'apanage des informaticiens et des biologistes ; c'est aussi le travail du chimiste. En effet, pour contrôler l'information, il faut aussi contrôler la matière. Plus précisément, il faut maîtriser les matériaux et les phénomènes physiques qui permettent le stockage de l'information ainsi que son transfert et son interprétation. Chimiquement et physiquement parlant, ces supports d'information peuvent être de natures très diverses. Par exemple, les phénomènes mis en jeu dans une mémoire d'ordinateur, une mémoire cérébrale ou un noyau cellulaire sont radicalement différents. Dans le dernier cas, le message génétique est stocké sur une macromolécule, l'ADN, qui est en quelque sorte le disque dur de la vie. L'ADN est un polymère fabriqué à l'aide de quatre briques élémentaires (ou monomères) qui sont les nucléotides A, T, G et C. L'information

génétique y est stockée sous forme d'une séquence contrôlée de monomères [6]. En d'autres termes, l'ADN permet un stockage « macromoléculaire » de l'information.

Depuis quelques années, l'équipe que j'anime à l'Institut Charles Sadron de Strasbourg a contribué à démontrer que la notion d'information macromoléculaire n'est pas propre à l'ADN, ni même à la biologie en général. Dans notre perception scientifique du monde, l'ADN a un statut à part car il s'agit du support de la vie. Toutefois, sous le regard plus neutre et plus technique du polymériste, il est possible de « désacraliser » l'ADN et de ne le voir que comme un polymère comme un autre. Tous les polymères, qu'ils soient biologiques ou fabriqués par l'homme, sont des chaînes (le plus souvent linéaires) formées par l'association d'unités monomères. Ces briques moléculaires peuvent être toutes les mêmes (on parle alors d'homopolymère), ou légèrement différentes comme dans le cas de l'ADN (on parle alors de copolymère).

D'un point de vue purement théorique, absolument tous les copolymères semblent propices au stockage d'information, comme l'a souligné dès 1986 Richard Dawkins dans son livre *L'horloger aveugle* où il écrit : « S'il y a deux sortes de petites molécules dans la chaîne, on peut les considérer respectivement comme 1 et 0, et une quantité quelconque d'information de n'importe quelle nature peut être immédiatement stockée pourvu que la chaîne soit assez longue » [7]. En effet, une séquence ordonnée de monomères semble propice au stockage de n'importe quel type de message, qu'il soit écrit en langage génétique, informatique ou autre [8]. Cependant, si la possibilité d'un stockage macromoléculaire a été imaginée il y a assez longtemps, cette idée n'a été concrétisée que très récemment. La raison principale à cela est que les approches classiques de synthèse des polymères ne permettent pas de contrôler précisément les séquences de monomères, tout au moins pas avec un niveau de précision suffisant pour former

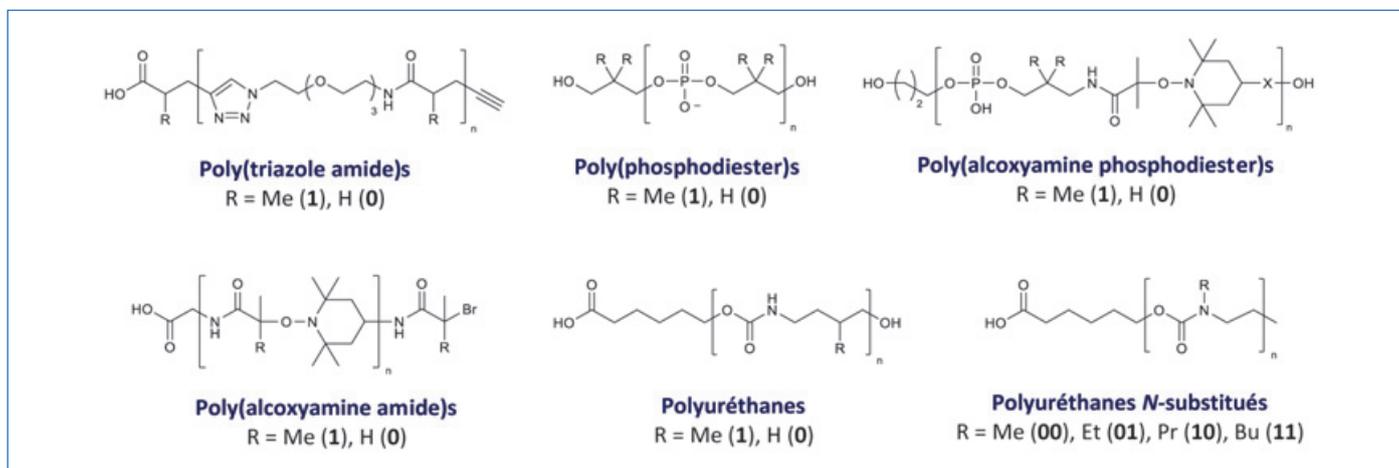


Figure 1 - Exemples de polymères synthétiques contenant de l'information binaire. Tous les polymères représentés ici sont des macromolécules uniformes dans lesquelles un alphabet de deux ou plusieurs monomères a été utilisé pour inscrire une séquence binaire. Tous les exemples de cette figure ont été préparés à l'Institut Charles Sadron.

des messages moléculaires qui ressembleraient à ceux que contiennent les chaînes d'ADN. Cette situation a changé depuis environ une dizaine d'années avec l'apparition d'un certain nombre de méthodes permettant d'écrire, de lire et d'éditer les séquences de monomères des copolymères synthétiques [8]. Ce sont ces avancées qui sont brièvement décrites dans les pages qui suivent.

### Comment inclure de l'information dans une macromolécule ?

Plusieurs prérequis sont nécessaires pour stocker de l'information sur un polymère. Il faut tout d'abord choisir un langage, et donc un alphabet. Tout est possible. Si l'alphabet génétique est composé de quatre lettres, rien n'empêche de choisir des alphabets plus restreints ou plus larges. Dans le cas du langage binaire, qui est probablement le moyen le plus universel pour stocker différents types de données, l'alphabet est uniquement composé de deux symboles : 0 et 1. Pour transcrire ces symboles à l'échelle moléculaire, il faut donc sélectionner deux monomères ayant des structures moléculaires légèrement différentes. Cela peut être par exemple une différence de masse molaire (ce que nous utilisons le plus souvent), de composition atomique ou de stéréoconfiguration. Il est toutefois important de préciser que le nombre de monomères utilisés pour la synthèse du polymère peut être supérieur au nombre de symboles de l'alphabet choisi. Si deux monomères sont suffisants pour écrire un message binaire, cela peut aussi être réalisé avec un plus grand nombre de monomères (par exemple 4, 8, 16 ou 32).

Une fois que le code moléculaire est sélectionné, il faut trouver une méthode de synthèse permettant d'attacher ces monomères les uns aux autres dans un ordre voulu. Cela signifie que les méthodes de polymérisation conduisant à des séquences aléatoires doivent être proscrites. Il faut donc faire appel à des approches plus contrôlées (mais aussi plus ardues) où les monomères sont assemblés les uns aux autres pas à pas. Ces méthodes dites de polymérisation « multi-étape » ont été décrites en détail dans un précédent article paru dans *L'Actualité Chimique* [9] et ne seront donc pas rediscutées ici. En quelques mots, dans ces approches, les monomères sont attachés un à un, et dans un ordre précis, sur un support solide qui permet de faciliter les purifications après chaque étape. Ces approches sont donc semblables à celles qui sont utilisées

pour la synthèse chimique d'oligopeptides et d'oligonucléotides [6]. Toutefois, une grande partie de notre travail de recherche de ces dernières années a constitué à montrer que les synthèses multi-étapes de polymères synthétiques peuvent être plus aisées que celles des polymères biologiques. En effet, si les synthèses de polymères naturels sont limitées par des contraintes structurales, celles des polymères non naturels peuvent se faire à l'aide d'une palette beaucoup plus large de réactifs et de réactions chimiques. Ainsi, il est possible de sélectionner des procédés de synthèse rapides, efficaces, voire chimiosélectifs.

La figure 1 montre différents exemples de polymères numériques non biologiques qui ont été synthétisés dans notre laboratoire au cours de ces dernières années. La plupart de ces polymères ont été préparés par des approches orthogonales ne requérant pas l'utilisation de chimies de protection. La figure 2 montre par exemple une stratégie de ce type

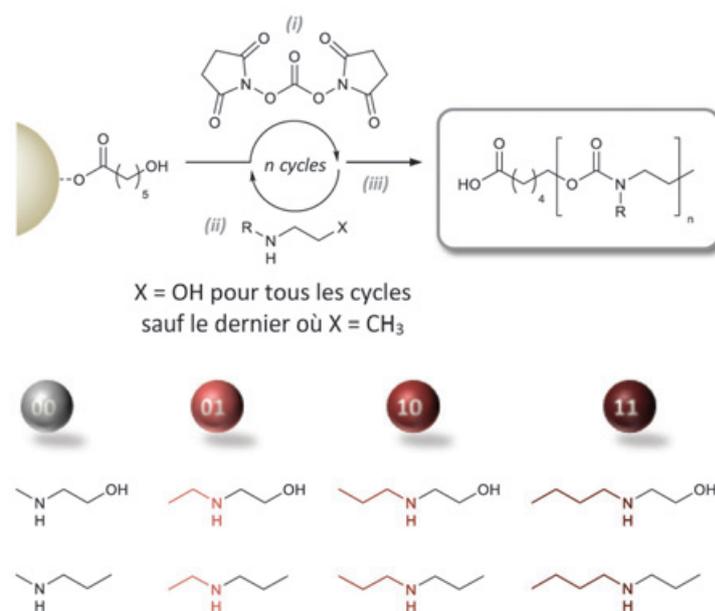


Figure 2 - Synthèse multi-étape d'un polyuréthane N-substitué codé [10]. Ces macromolécules sont obtenues en répétant deux étapes successives : (i) la réaction d'un alcool primaire avec le carbonate de disuccinimidyle, et (ii) la réaction du carbonate activé résultant avec l'amine secondaire d'un aminoalcool. Ces étapes sont répétées *n* fois jusqu'à obtention d'un polymère de taille souhaitée. Dans le dernier cycle, un agent de terminaison ne contenant pas d'alcool est utilisé dans l'étape (ii). Le codage moléculaire est obtenu en utilisant huit molécules (quatre aminoalcools et quatre amines de terminaison) contenant des substituants alkyles différents.

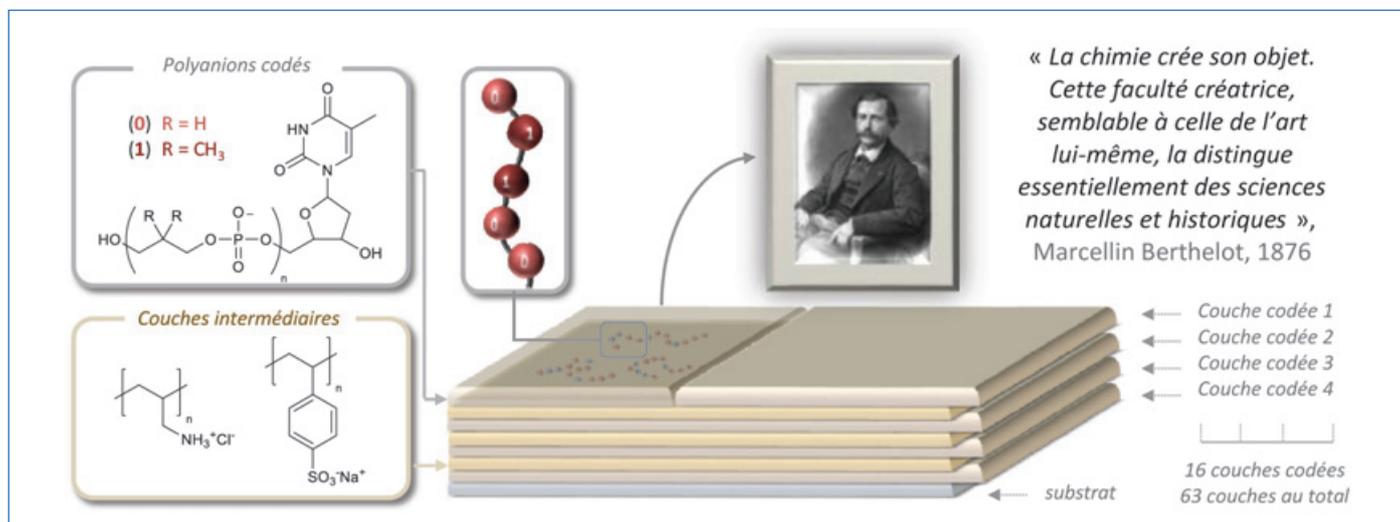


Figure 3 - Stockage 3D d'une chimiothèque de polymères numériques [12]. Dans cet exemple, une citation célèbre de Marcellin Berthelot (1827-1907) a été transcrite en langage binaire et décomposée en fragments qui ont été stockés sur seize poly(phosphodiester)s numériques différents. Ces polymères étant des polyanions, ils ont été ensuite incorporés dans un film multicouche de polyélectrolytes à l'aide de la technique de dépôt couche par couche. Dans cette approche, des strates anioniques et cationiques sont alternées. La déposition successive de ces couches permet de former un film stratifié.

permettant de préparer des polyuréthanes *N*-substitués [10]. Dans cette approche, deux réactions très efficaces (c'est-à-dire à haut rendement) et orthogonales l'une par rapport à l'autre sont répétées successivement jusqu'à obtention d'un polymère uniforme de taille souhaitée. Le codage moléculaire est effectué grâce à quatre monomères différents qui peuvent être employés de manière interchangeable dans une des deux étapes du procédé. Chaque unité codée de la chaîne macromoléculaire formée stocke donc une dyade d'information (c'est-à-dire 00, 01, 10 ou 11).

Dans l'ensemble, les synthèses de polymères codés non biologiques ont été améliorées de manière significative au cours des cinq dernières années. Outre les exemples montrés sur la figure 1, différents autres types de polymères numériques ont été récemment décrits [11]. Il est aussi possible de créer de longues chaînes d'information possédant une centaine d'unités codées [9]. Toutefois, les procédés multi-étapes sont limités par les rendements des réactions successives et ne peuvent pas être répétés indéfiniment. Cependant, même si des chaînes codées géantes ne sont pas envisageables, il est possible d'organiser des chimiothèques de polymères numériques dans l'espace, par exemple sur des surfaces planes, voire même en trois dimensions. La figure 3 montre par exemple l'élaboration d'un film multicouche de polyélectrolytes contenant des strates successives de polymères numériques. Dans ce cas, une chimiothèque de seize polymères codés a été utilisée pour stocker une citation de Marcellin Berthelot [12].

### Séquençage de l'information macromoléculaire

Un autre aspect important de ce nouveau domaine de recherche est bien sûr la lecture de l'information macromoléculaire. Parmi les applications possibles des polymères numériques, certaines comme le stockage de données, les technologies anti-contrefaçon ou la cryptographie moléculaire requièrent de pouvoir recouvrer l'information stockée dans un polymère de manière efficace (c'est-à-dire sans erreur de lecture), et si possible en un temps très court. Pour ce faire, des outils analytiques, habituellement utilisés pour séquencer

la structure primaire des biopolymères, ont été revisités pour décoder des polymères synthétiques. Ces approches de séquençage des polymères non naturels ont été présentées très récemment dans une fiche de *L'Actualité Chimique* [13] et ne sont donc pas rediscutées en détail ici. En quelques mots, il existe aujourd'hui peu de méthodes permettant de séquencer efficacement la structure primaire de polymères numériques non naturels. Beaucoup de ces outils sont encore en cours de développement. Par exemple, le séquençage dans des nanopores, qui est une technique établie pour l'analyse de l'ADN, n'a pas encore été complètement adapté à la lecture des polymères synthétiques, même si des recherches intensives sont menées dans ce domaine [13]. À ce jour, la technique la plus efficace pour décoder des polymères synthétiques reste la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). En collaboration avec l'équipe de Laurence Charles d'Aix-Marseille Université, nous avons montré que cette méthode permet de séquencer efficacement tous les polymères numériques montrés dans la figure 1, même si certaines de ces macromolécules sont plus faciles à lire que d'autres. En outre, l'analyse MS/MS de polymères possédant des structures chimiques variées a permis de concevoir des macromolécules « hautement lisibles », chose qu'il est bien sûr difficile de faire avec des polymères naturels. Ainsi, en croisant différentes familles de polymères montrées dans la figure 1, nous avons récemment préparé de longues macromolécules codées qui peuvent être séquencées dans un spectromètre de masse de routine [14].

### Manipuler les séquences d'information

Si le stockage macromoléculaire d'information ne requiert en principe que des outils d'écriture et de lecture, la chimie des polymères permet de concevoir d'autres propriétés. En effet, il est aussi possible de modifier une séquence de monomères à l'aide d'un stimulus extérieur qui peut être chimique ou physique. Par exemple, nous avons montré que l'information stockée sur une macromolécule peut être effacée par simple chauffage [15] ou par irradiation UV [16]. Pour obtenir un effaçage thermique, nous avons développé un polymère codé contenant une fonction alcoxyamine thermolabile dans

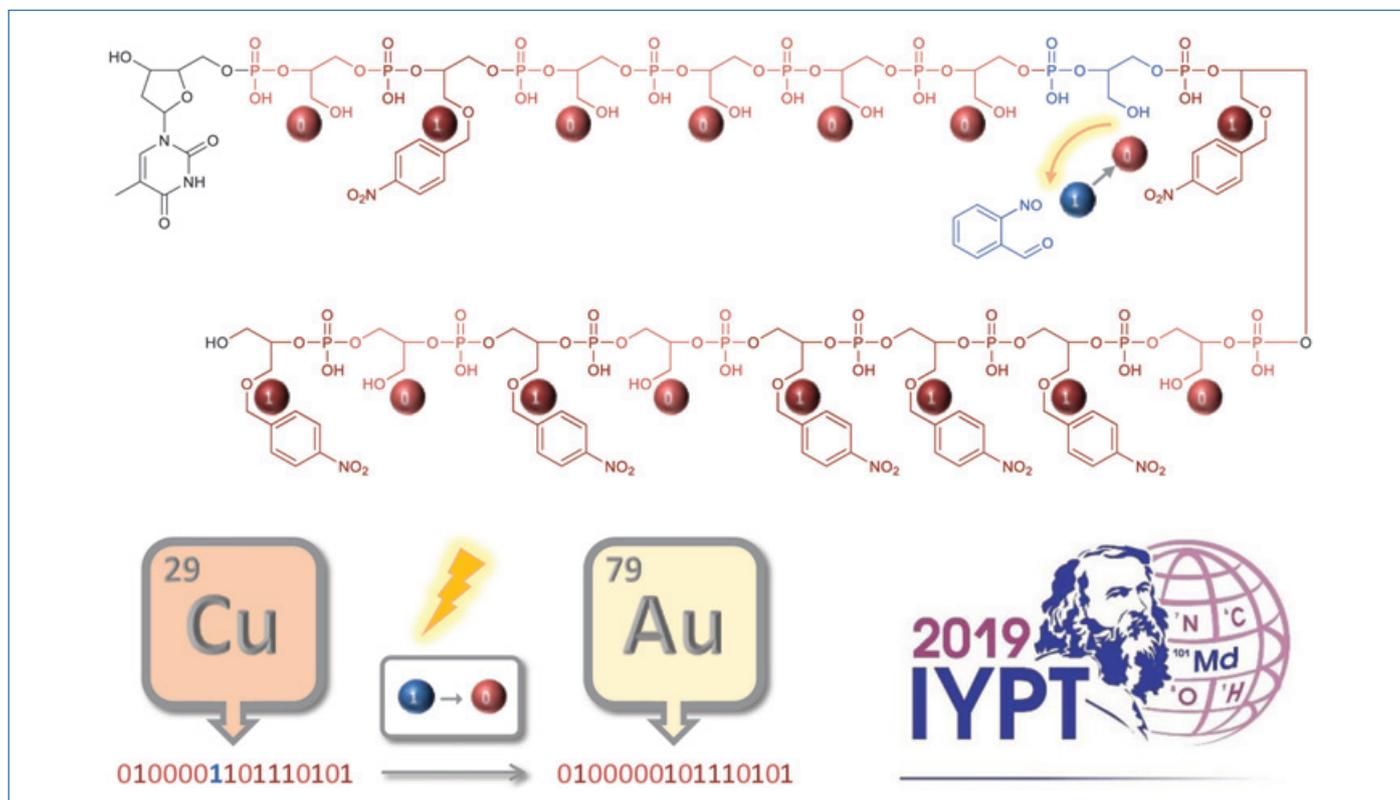


Figure 4 - **Photo-mutation d'un polymère synthétique contenant de l'information binaire** [16]. Le polymère montré en haut de la figure est construit à l'aide de trois monomères. Le monomère contenant une fonction OH (rouge clair) représente un bit-0 d'information. Les monomères contenant des groupes *ortho*-nitrobenzyle (bleu) ou *para*-nitrobenzyle (rouge foncé) sont des isomères de masse et représentent tous deux un bit-1. Lorsque le polymère est irradié, le monomère *ortho*-nitrobenzyle est le seul site photo-modifié qui se transforme en un bit-0. Le polymère dans cet exemple stocke au départ la séquence binaire 0100001101110101, qui est la représentation ASCII du symbole atomique du cuivre, Cu. Après photo-irradiation, la séquence se transforme en 0100000101110101, qui est le codage ASCII du symbole atomique de l'or, Au. Cet exemple de « transmutation numérique » a été conçu pour fêter l'Année internationale du tableau des éléments (IYPT 2019).

chaque unité répétitive. Ce polymère est stable à température ambiante mais se dégrade intégralement lorsqu'il est chauffé au-dessus de 60 °C [15]. Dans le cas d'un effaçage par irradiation, les polymères numériques contiennent des unités codées photolabiles, de type *ortho*-nitrobenzyle (*o*-NB) et *ortho*-nitroveratryle, qui sont toutes clivées lorsqu'elles sont exposées à la lumière.

Mais l'effaçage d'une séquence d'information macromoléculaire n'est qu'une facette de ce qui peut être réalisé. Des modifications plus subtiles peuvent être imaginées. Par exemple, nous avons récemment montré que l'irradiation UV peut aussi être utilisée pour révéler une séquence d'information [16]. Dans ce cas, deux monomères de même masse molaire, contenant soit un motif *o*-NB soit un motif *para*-nitrobenzyle (*p*-NB), ont été utilisés comme langage moléculaire. Cet alphabet ne peut pas être décrypté par MS/MS car les deux monomères sont des isomères de masse. Toutefois, lorsque le polymère est irradié, seuls les motifs *o*-NB sont altérés. La masse molaire de ces unités devient donc plus faible que celles des unités *p*-NB et le polymère devient ainsi lisible. Ce langage moléculaire est donc une « encre sympathique » permettant de cacher un message dans une macromolécule.

Il est même possible d'aller plus loin et d'induire des mutations ciblées dans des séquences d'information. La figure 4 montre un exemple amusant de « transmutation numérique » où une séquence binaire représentant Cu, le symbole chimique du cuivre, a été transformée en celle représentant Au, le symbole de l'or. Cette expérience a été conçue pour célébrer l'Année internationale du tableau périodique des éléments chimiques (IYPT 2019). Pour ce faire, trois

monomères différents ont été utilisés pour construire un poly(phosphodiester) numérique photosensible. L'un d'eux, contenant une fonction alcool, représente un 0, alors que les deux monomères sus-cités, contenant les isomères *o*-NB et *p*-NB, représentent tous deux un 1. Sous exposition UV, le monomère *o*-NB est le seul à être modifié et il se transforme alors en unité 0. Dans l'exemple montré sur la figure 4, cette mutation ciblée 1 → 0 a été volontairement implémentée sur la septième position codée de la séquence (en partant de l'extrémité thymine) afin d'obtenir la modification souhaitée du message binaire.

Au-delà de cet exemple d'alchimie numérique, ce type de modification représente une réelle avancée dans le domaine des polymères synthétiques. En effet, cette chimie est inspirée par les phénomènes de photo-mutagenèse de l'ADN et pourrait être un premier pas vers le développement de polymères synthétiques adaptatifs, c'est-à-dire vers des macromolécules pouvant adapter leur structure et leurs propriétés à des changements de conditions [17]. Pour aller même plus loin, il serait envisageable d'induire des phénomènes évolutifs dans des polymères non naturels. Cette possibilité est discutée plus avant ci-après.

### Copier, retranscrire : vers une biologie artificielle ?

L'écriture, la lecture et la modification de séquences macromoléculaires d'information sont donc devenues des réalités scientifiques au cours de ces quelques dernières années. En plus de leur intérêt fondamental, ces nouveaux travaux ont aussi un réel potentiel industriel, notamment dans le domaine

de la lutte anti-contrefaçon où les polymères codés peuvent être utilisés comme des étiquettes moléculaires dispersées à l'état de trace dans des matériaux hôtes. Ces recherches appliquées sont désormais très avancées mais ne peuvent pas être discutées en détail ici pour des raisons de confidentialité. Au-delà des progrès fondamentaux et applicatifs qui ont déjà été effectués avec les polymères numériques (et plus généralement avec les polymères codés), le contrôle de l'information macromoléculaire pourrait aussi ouvrir de nouveaux horizons pour le développement de biologies artificielles rudimentaires [18]. Si les propriétés de l'ADN essentielles à la vie n'ont à ce jour jamais été recréées sur des polymères synthétiques, mis à part sur des xéno-acides nucléiques dont la structure moléculaire est en général très proche de celle des polymères génétiques naturels, il est plus que jamais permis d'en rêver. Pour atteindre un tel but, il faudrait concevoir des macromolécules synthétiques combinant au moins les trois propriétés suivantes : stockage d'information, transfert d'information, mutabilité. Les résultats présentés dans cet article montrent que l'élaboration de tels polymères ne relève plus de la science-fiction. En effet, le stockage d'information macromoléculaire peut désormais se faire très facilement et des exemples sommaires de mutations synthétiques ont été décrits plus haut. Par contre, le transfert d'information d'une macromolécule synthétique à une autre reste un challenge important, même s'il existe déjà de nombreux exemples de petites molécules non biologiques pouvant se dupliquer [18]. Ainsi, les polymères contenant de l'information pourraient être un premier pas vers la création de la vie artificielle, c'est-à-dire vers une abiogenèse induite. Nos travaux de recherche s'orientent déjà dans ce sens.

- [1] Hilbert M., López P., The world's technological capacity to store, communicate, and compute information, *Science*, **2011**, 332, p. 60.  
 [2] Lander E.S. et al., Initial sequencing and analysis of the human genome, *Nature*, **2001**, 409, p. 860.  
 [3] Venter J.C. et al., The sequence of the human genome, *Science*, **2001**, 291, p. 1304.  
 [4] Gibson D.G. et al., Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome, *Science*, **2010**, 329, p. 52.

- [5] Jinek M. et al., A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity, *Science*, **2012**, 337, p. 816.  
 [6] Lutz J.-F., Ouchi M., Liu D.R., Sawamoto M., Sequence-controlled polymers, *Science*, **2013**, 341, p. 1238149.  
 [7] Dawkins R., *The Blind Watchmaker*, W.W. Norton & Company Inc., New York, **1986**; trad. française : Robert Laffont, **1989**.  
 [8] Lutz J.-F., Plastiques binaires : l'avenir de la mémoire numérique ?, *La Recherche*, **2017**, 523, p. 60.  
 [9] Lutz J.-F., Les polymères codés : une nouvelle propriété de la matière synthétique, *L'Act. Chim.*, **2016**, 404, p. 16.  
 [10] Mondal T., Greff V., Petit B.E., Charles L., Lutz J.-F., Efficient protocol for the synthesis of "N-coded" oligo- and poly(N-substituted urethanes), *ACS Macro Lett.*, **2019**, 8, p. 1002.  
 [11] Rutten M.G.T.A., Vaandrager F.W., Elemans J.A.A.W., Nolte R.J.M., Encoding information into polymers, *Nat. Rev. Chem.*, **2018**, 2, p. 365.  
 [12] Szweda R., Tschopp M., Felix O., Decher G., Lutz J.-F., Sequences of sequences: spatial organization of coded matter through layer-by-layer assembly of digital polymers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, p. 15817.  
 [13] Charles L., Lutz J.-F., Fiche n° 56 : Le séquençage des polymères numériques, *L'Act. Chim.*, **2018**, 429, p. 63, téléchargement libre : [www.lactualitechimique.org/Fiche-no-56-Le-sequençage-des-polymeres-numeriques](http://www.lactualitechimique.org/Fiche-no-56-Le-sequençage-des-polymeres-numeriques)  
 [14] Al Ouahabi A., Amalian J.A., Charles L., Lutz J.-F., Mass spectrometry sequencing of long digital polymers facilitated by programmed inter-byte fragmentation, *Nat. Commun.*, **2017**, 8.  
 [15] Roy R.K. et al., Design and synthesis of digitally encoded polymers that can be decoded and erased, *Nat. Commun.*, **2015**, 6, p. 7237.  
 [16] König N.F. et al., Photo-editable macromolecular information, *Nat. Commun.*, **2019**, 10, p. 3774.  
 [17] Lehn J.-M., Perspectives in chemistry: aspects of adaptive chemistry and materials, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, p. 3276.  
 [18] Lutz J.-F., Can life emerge from synthetic polymers?, soumis à *Isr. J. Chem.*

### Jean-François LUTZ\*

Directeur de recherche au CNRS, Université de Strasbourg, CNRS UPR 22, Institut Charles Sadron, Strasbourg.

**Il a reçu la Médaille d'argent du CNRS en 2018.**

\*jflutz@unistra.fr

© Nicolas BUSSEYER/CNRS Photothèque.



ESAT 2020 - 31<sup>e</sup> congrès européen sur la thermodynamique  
28 juin – 1er juillet 2020 ■ Paris - France

Appel à communications en cours

Cette nouvelle édition mettra à l'honneur

- les dernières avancées expérimentales,
- la modélisation des propriétés thermophysiques des systèmes complexes,
- la thermodynamique moléculaire et statistique,
- l'apport des outils de chemo-informatiques pour la modélisation.



Une opportunité unique de **partager, échanger, débattre** sur les tous derniers développements et de créer de **nouvelles interactions et collaborations scientifiques**.

**Plénières, sessions parallèles, sessions posters, table ronde, stands industriels, Job forum.**

Co-organisé par



[www.esat2020.com](http://www.esat2020.com)  
[ESAT2020@ifpen.fr](mailto:ESAT2020@ifpen.fr)



### Nanomedicine: concrete achievements thanks to interdisciplinarity

**Abstract** Nanomedicine can be defined as the medicine involving nanomaterials and nanotechnologies for theranostic approaches. The possibility of integrating particles of nanometric dimensions in pharmaceutical formulations has transformed the medical world, finding applications in various fields. So far, nanoparticles enable to make innovative breakthroughs in the development of nanovaccines, the targeted delivery of drugs, nano-antibiotics as alternatives to combat bacterial resistance and infections, as well as the development of new and miniaturized diagnostic platforms, and the design of medical implants and wearable devices for personalized medicine. Some of these innovations are currently used in clinics. Some of our contributions to this multidisciplinary field at the interface between chemistry, materials science, nanotechnology, biology and medicine are presented in this article.

**Keywords** Nanomedicine, graphene, cardiovascular biomarkers, nanovaccines, nano-antibiotics.

**Résumé** La nanomédecine : des réalisations concrètes grâce à l'interdisciplinarité

La nanomédecine peut être définie comme la médecine impliquant des nanomatériaux et des nanotechnologies dans les approches théranostiques. La possibilité d'intégrer des particules de dimensions nanométriques applicables chez l'homme dans des formulations pharmaceutiques a bouleversé le monde médical, en trouvant des applications dans divers domaines. Les nanoparticules interviennent aujourd'hui dans de nombreuses avancées innovantes, notamment le développement de nanovaccins, l'administration ciblée de médicaments, les nano-antibiotiques pour lutter contre la résistance bactérienne et les infections bactériennes, mais aussi dans le développement de plateformes de diagnostics miniaturisées, ainsi que la conception d'implants médicaux et de dispositifs portables pour la médecine personnalisée. Cet article présente quelques contributions des auteurs dans ce domaine pluri- et interdisciplinaire où se croisent chimie, science des matériaux, nanotechnologie, biologie et médecine.

**Mots-clés** Nanomédecine, graphène, biomarqueurs cardiovasculaires, nanovaccins, nano-antibiotiques.

Nanomedicine has rapidly progressed from dream to reality over the last years. This is a fascinating interdisciplinary field, where nanotechnology meets life sciences and clinic. The name appeared in the 1990s and since then it has experienced an exponential increase of interest in the scientific community, notably in the last decade and probably pushed by the statement of the US government to fund nanomedical studies [1]. At the European level, EuroNanoMed, a platform established in 2008 to support multidisciplinary, translational research and innovation projects that cover regenerative medicine, diagnostics and targeted delivery systems, supports actively the nanomedicine research community [2]. The field of nanomedicine provides a completely new set of tools for researchers and in particular for clinicians with the underlying goal to

discover better devices for early diagnosis or treatment of a variety of diseases with the overall objective being the enhancement of patient's quality of life. Nanomedicine also enables to optimize and/or develop innovative delivery methods of medicines in a highly efficient and specific manner, thereby improving compliance and reducing side-effect risks of medicines. With this regard, nanomedicine is pivotal for personalized medicine. So far, nanomedicine covers a much broader range of research and development comprising countless novel nanotherapeutics, nanodiagnostics and nanotheranostics technologies that expand our ability to manage, monitor, predict and eventually prevent diseases (figure 1). Our group is contributing to this broad field of nanomedicine via the bias of materials science and nanotechnology often

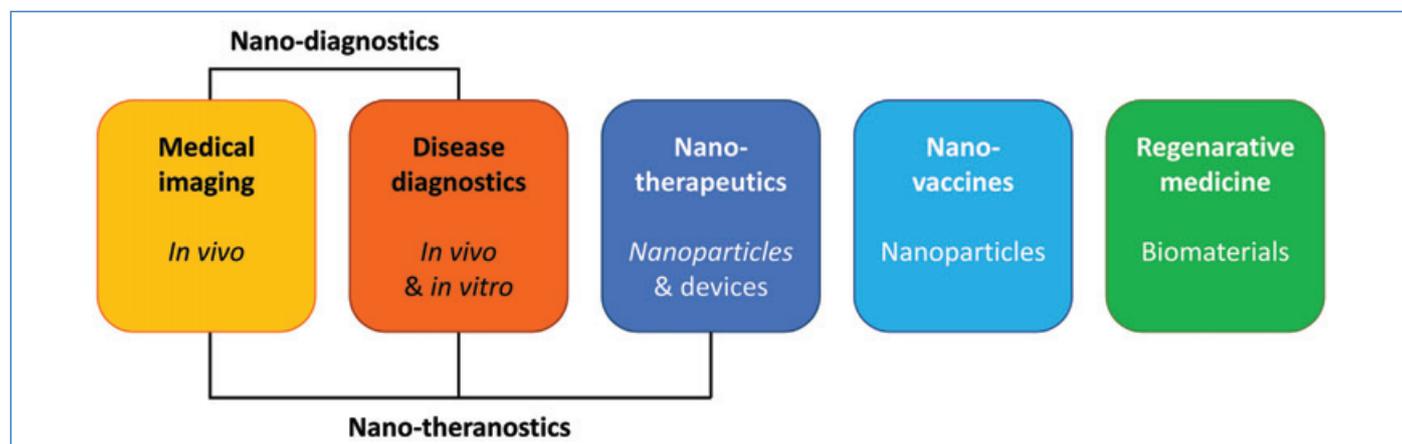


Figure 1 - Different areas of nanomedicine.

connected with the establishing of adapted *in vitro* and more lately *in vivo* assays such as:

- **disease diagnosis** in biological fluids using electrochemical and plasmonic sensors for selective and sensitive detection of biomarkers, notably those related to cardiovascular diseases; fast and selective detection of microorganisms such as uropathogenic *E. coli*, responsible for hospital acquired and community-acquired urinary tract infections (UTIs);
- **nanotherapeutics** through the development of photo-thermal active materials and interfaces in the near-infrared allowing photothermal ablation of pathogens, enhanced transdermal drug delivery as well as the local treatment of skin infections;
- treatment of viral infections using carbon quantum dots (CQDs) up to the testing of nano-adjuvants for **nanovaccine formulations**.

## Nanodiagnostics

### Electrochemical platform for sensing of cardiac biomarkers in serum and saliva

Cardiovascular diseases remain one of the leading causes of death within industrialized nations. Despite the great efforts put into the development of biochemical-based diagnostic approaches, these techniques remain medical challenges. Our group has contributed to this field through the development of cardiovascular disease biomarker sensors working in serum as well as in saliva [3-5]. Measuring biomarkers level in saliva rather than in serum samples opens the possibility for non-invasive, painless sensing, something of high importance for elderly and fragile patients. The reason while only a limited number of saliva-based sensors are reported is correlated to the largely decreased concentration level of most biomarkers (below picomolar) when compared to that in serum. The use of nitrogen-doped porous reduced graphene oxide (N-prGO) modified electrodes with a cardiac troponin I (cTnI) specific aptamer allowed detecting cTnI down to  $1 \text{ pg mL}^{-1}$  in serum and saliva (figure 2) [5]. Not only is the sensor well adapted for clinical settings and allows the differentiation between healthy and acute myocardial injury (AMI) diagnosed patients, it also postulated a saliva cTnI level of  $675 \text{ pg mL}^{-1}$  in AMI diagnosed patients. Encouraged by these preliminary results,

clinical studies on saliva samples from healthy and AMI diagnosed patients are ongoing at the CHU Lille with the aim to answer questions related to the pharmacokinetics of cardiac biomarkers in saliva and to allow the development of a portable point-of-care device in the close future.

### Selective isolation and sensing of uropathogenic *E. coli*

Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common bacterial infectious diseases in humans, with *Escherichia coli* being the most predominant pathogen responsible for hospital and community-acquired UTIs. As pathogenic *E. coli* bacteria are able to infect and cause disease to the host tissues, it is of high importance to detect these microorganisms at a very low level and be able to discriminate between different bacterial strains. Bacteria culturing techniques are commonly used for bacteria detection [6]. However, these methods take a full day to rule out a negative sample, and the analysis may require up to several days to confirm a positive result, making them unsuitable for on-site monitoring. In this context, the possibility to selectively isolate *E. coli* associated with urinary tract infection from serum samples using functionalized magnetic nanoparticles and their detection is an important step further [7]. An optimized magnetic nanocarrier (figure 3), composed of nitrodopamine-coated magnetic particles (MP<sub>ND</sub>) embedded onto PEG modified reduced graphene oxide (rGO-PEG) nanosheets, to which *E. coli* specific anti-fimbrial antibodies were covalently linked, displayed several important features:

- 99.9% capture efficiency even at *E. coli* UTI89 concentrations of only  $10 \text{ cfu mL}^{-1}$  in 30 min;
- specific elimination of *E. coli* UTI89 from serum samples;
- total photothermal ablation of *E. coli* UTI89;
- functionalization with fluorescently-labelled anti-*E. coli* antibodies allowed *E. coli* UTI89 sensing down to  $10 \text{ cfu mL}^{-1}$ .

### Nanotherapeutics: the interest of reduced oxide nanomaterials

Advances in materials science have largely contributed to the refinements of current drug delivery systems. Along with the ability to improve drug target specificity, nanotherapeutics

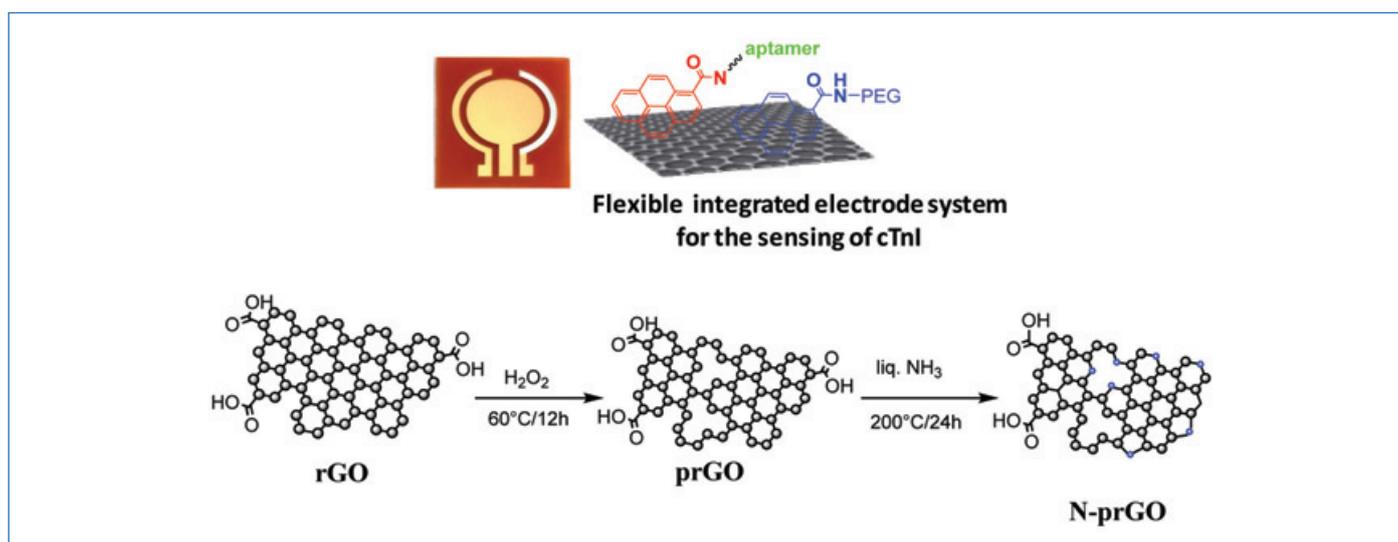


Figure 2 - Electrochemical cardiovascular sensor working in serum and saliva: fabrication process of cTnI sensor based on nitrogen-doped porous reduced graphene oxide (N-prGO) modified with pyrene-poly(ethylene glycol) (pyrene-PEG) as antifouling unit and pyrene-aptamers for cTnI specificity (reprint with permission from [5]).

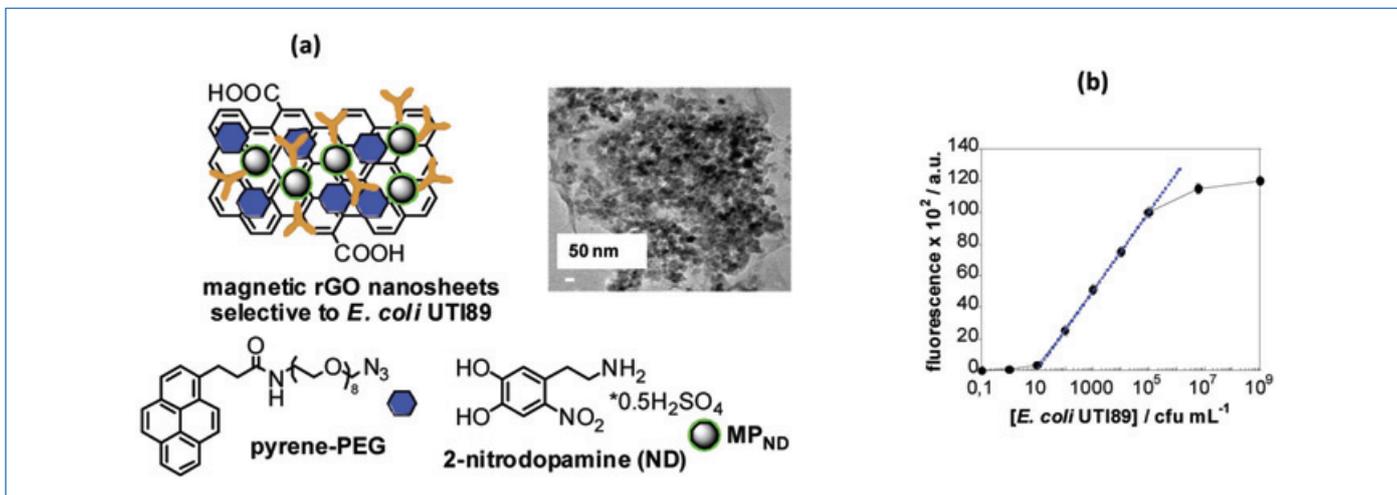


Figure 3 - Selective isolation and sensing of *E. coli* UTI89 with magnetic reduced graphene: (a) schematics of materials and molecules used for the construction of the isolation and sensing matrix (inset: TEM image of matrix) (reprint with permission from [7]); (b) calibration curve for *E. coli* UTI89 (unpublished results).

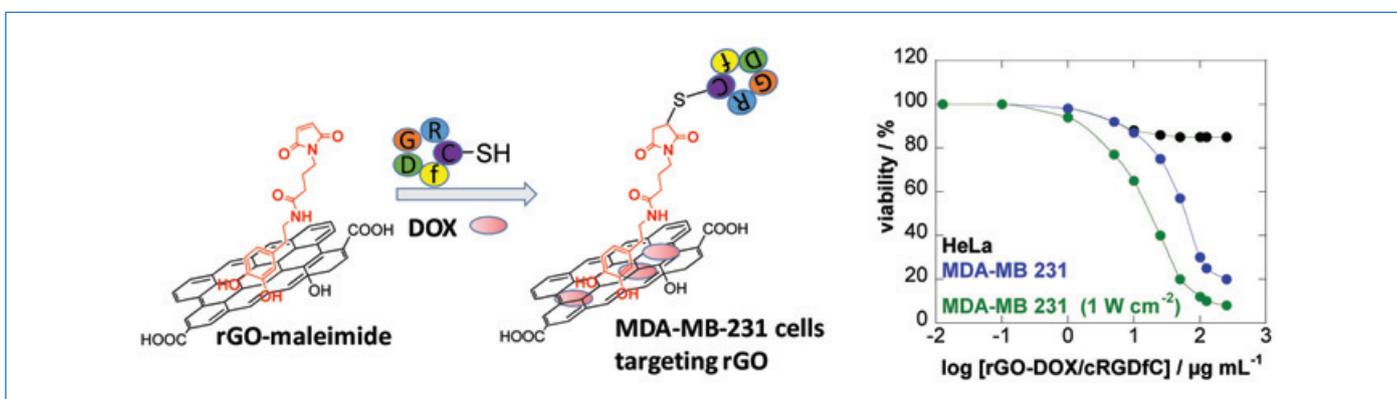


Figure 4 - Targeted cancer cells ablation using DOX loaded c(RGDfC) modified reduced graphene oxide nanosheets. Formation of targeting matrix together with dose response curves (reprint with permission from [11]).

allow the use of reduced drug volumes, avoiding the problem of accumulation in healthy tissue. The developments of stimuli-responsive nanotherapeutics, inducing a therapeutic effect in response to an externally controlled stimulus, promise unique clinical benefits over conventional systems that release their cargo passively [8-10]. Controlled drug release in response to illumination at a specific wavelength has the advantage of being non-invasive with the possibility of remote spatio-temporal heating when using photothermal active materials. Such an approach allowed for the selective ablation of MDA-MB-231 by taking advantage of the efficient light-to-heat conversion of reduced graphene oxide (rGO) nanosheets [11-14], the high loading capacity of rGO for anticancer drugs such as doxorubicin (DOX) and the possibility to further integrate cancer cell targeting peptides (figure 4) [11].

While rGO formulations are ultimately to be used in the form of intravenous injections, graphene-based matrixes have also proved to be ideally suited for increasing the permeability of therapeutics *via* the skin in a concept named photothermal-assisted transdermal drug delivery [13-15]. Most of the proposed transdermal drug delivery (TDD) systems are based on passive diffusion through the skin, a process that is suitable for effective delivery of macromolecular therapeutics such as insulin and other proteins [16]. A number of different innovative approaches have been explored over the years to align TDD with the life sciences [15]. The interest of heat [15]

for the delivery of small [13] as well as macromolecular drugs [14] was lately demonstrated by us. Taking the example of transdermal insulin delivery (figure 5 p. 26), the 3D structure of PEG-based rGO hydrogels is favourable for the integration of insulin, while the strong light absorption of the rGO-hydrogel in the near-infrared (NIR) results in controlled release of insulin at therapeutically relevant concentrations in a few minutes. Most importantly, the photothermal-induced insulin release has no bearing on its biological activity and has been able to regulate the blood glucose level in mice.

The photothermal effect of rGO is further extremely efficient for the treatment of skin infections [17-20]. Dermal injuries render the human body significantly vulnerable to infections and the formation of subcutaneous bacterial abscesses. Current treatment approaches involve incision-induced wound drainage and administration of high doses of antibiotics intravenously, as topical applications often exhibit limited or no healing effect. The importance of temperature in the wound-healing process and as alternative to antibiotic treatment for the effective killing of pathogens has been recognized as a novel way to treat wound infections (figure 6 p. 26). The temperature rises by several tens of degrees upon light activation of the rGO based topical heating dressing, adequate for the treatment of infected skin at an early stage [18]. The reusability of the patch, together with the possibility to sterilize it, recommends this method as cost-effective and potentially marketable approach.

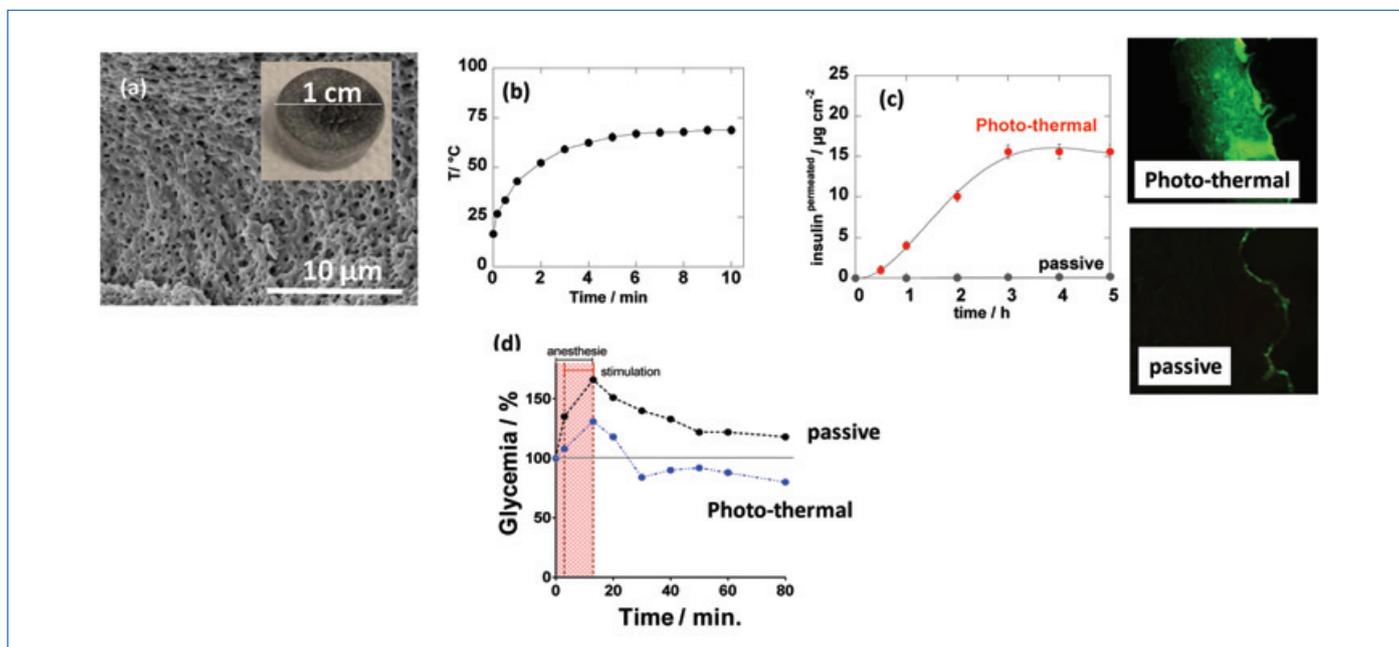


Figure 5 - Photothermal-enhanced transdermal insulin delivery: (a) SEM and photographic image of an insulin loaded rGO-hydrogel; (b) change in solution temperature during illumination of insulin loaded rGO-hydrogels; (c) insulin permeation profiles through porcine skin together with fluorescence sections; (d) change of blood glucose level of mice with application of insulin loaded rGO-hydrogel for 10 min without (black) and with light activation (blue).

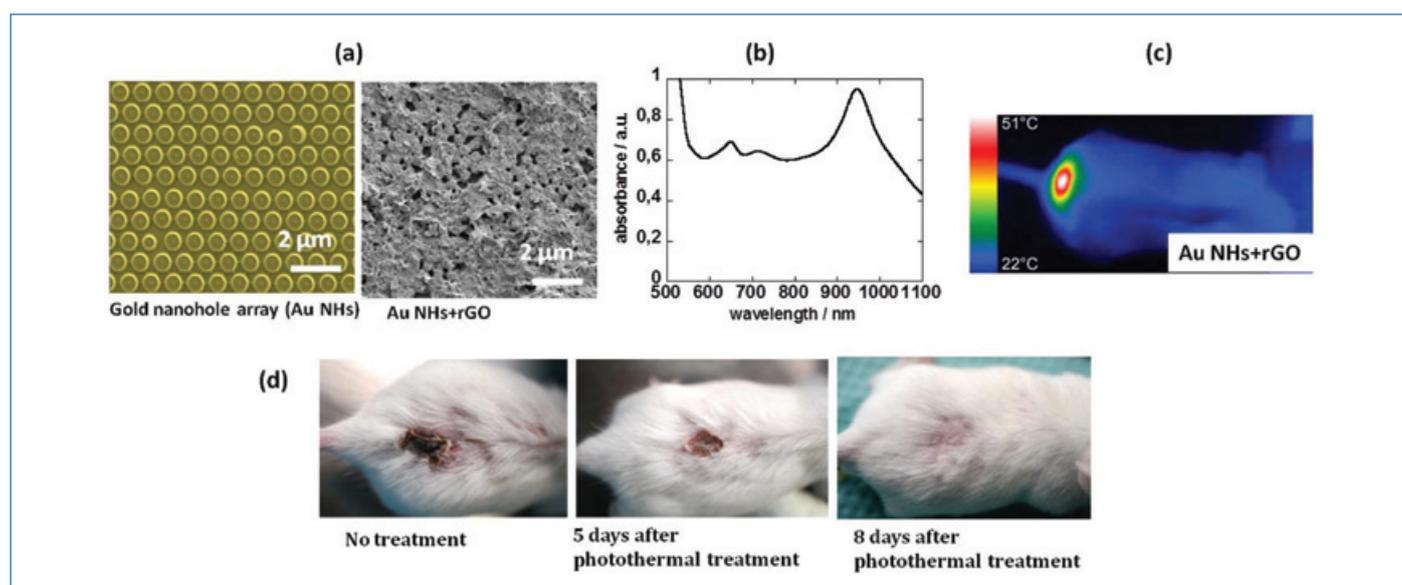


Figure 6 - Topical heating dressings for the treatment of subcutaneous skin infections: (a) SEM images of gold nanoholes (Au NHs) and Au NHs post-coated with rGO; (b) typical absorption spectrum of the topical dressing; (c) thermal images of mice treated with the flexible Au NHs/rGO nanoheater; (d) photographs of mice after five days of infection without treatment and with photothermal treatment (reprint with permission from [18]).

## Nanovaccines: from the treatment of viral infections using CQDs to the use of nano-adjuvants for vaccine formulations

The eradication of viral infections is an ongoing challenge in the medical field, not only due to the problem of spreading but also to virus' ability to escape therapy by genetic mutations. The lack of targeted antiviral therapeutics as well as the constant emergence of new viruses make the search for antiviral agents a challenging and extremely needed research task. Several nanoscale materials have been proposed by us as alternative to effectively modulate the viral infection cycle [21-23]. More recently, a carbon quantum dots (CQDs) based

strategy for the treatment of human coronavirus infections was proposed (figure 7) [24]. Human coronaviruses (HCoVs) are one of the World Health Organization (WHO) listed emerging pathogens with great epidemic potential. While circulating HCoVs cause relatively mild common cold-like respiratory tract infections, the Middle-East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) leads to pneumonia requiring hospitalization and intensive care. A total of 2266 laboratory-confirmed cases of MERS-CoV, including 804 associated deaths, have been declared to WHO until now, with a high case-fatality rate (35%). As the virus is circulating in animals and humans, it may undergo further adaptation and causes a pandemic. Screening a large variety of CQDs for their possibility of treatment of

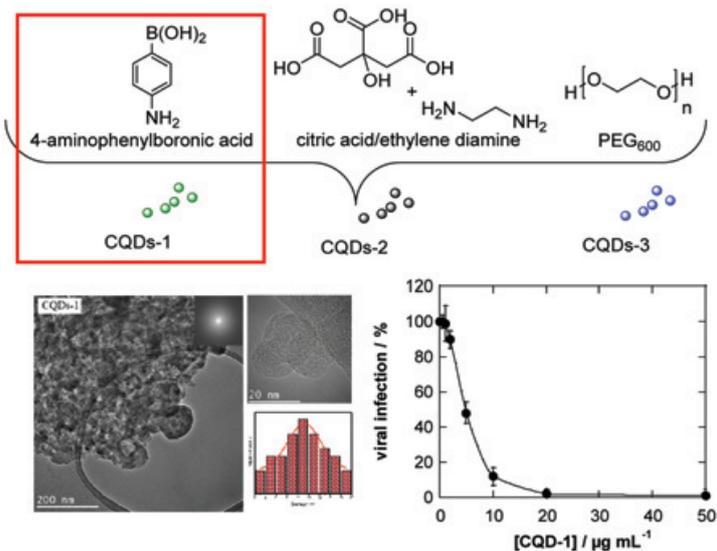


Figure 7 - Treatment of human coronavirus infections using functional carbon quantum dots: schematic representation of the hydrothermal carbonization of different organic precursors for the synthesis of CQDs together with TEM image and viral inhibition activity of CQDs-1 formed from 4-aminophenylboronic acid (reprint with permission from [24]).

human coronavirus infections allowed the identification of one effective CQD, CQDs-1, currently proposed as the first-generation anti-HCoV nanomaterial.

Closely linked to the development of antiviral strategies is the development of vaccines against these viruses. Many immunogens used in vaccine formulations require the use of adjuvants, substances which enhance the immune response to the specific antigens present in the vaccine against a given disease [25]. While this research field is currently under development in our group within a maturation project ("Actions d'initiatives régionales pour la recherche (AIRR)" Volet Start-AIRR, Nanodiamond based vaccine against community-acquired infections), the idea of using nanomaterials in vaccine formulations was lately materialized by testing aluminium oxide nanowires ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  NWs) kindly provided by Prof. Yushin's group at the Georgia Institute of Technology (USA), as a safer

and effective adjuvant for next-generation vaccines (figure 8) [26]. When injecting  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NWs of 20-60  $\mu\text{m}$  length and 20-40 nm in diameter into mice in the presence of ovalbumin (OVA) as model antigen, a four times stronger humoral immune response as compared to alum (a common adjuvant) was observed. In parallel, Prof. Bilyy's group at Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine) could validate that these nanostructures are boosting significantly the activation of white blood cells known as neutrophils without any damaging effects on the blood capillaries and microvasculature. The set of different adjuvant properties of ultra-long  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NWs holds great promise for their rapid implementation as a safer and a more effective adjuvant alternative for human vaccines as they permit to achieving similar adjuvant effects at lower concentrations. Moreover, it is expected that modifying the surface chemistry of the nanowires, currently under development in our group, and optimizing their dimensions and morphology may boost their performance further [27].

### Synergy will be the key

Over the years, a large portion of the nanotechnology promises for the medical field has been achieved. The challenges and future trends in nanodiagnostics are to bringing the different diagnostic devices from hospital settings to the home of chronically ill patients in the form of point-of-care (POC) devices. This requires the integration of sensors onto stretchable/compressible bandages. As these devices should provide day-to-day diagnosis at home or when abroad and promote immediate decision, making wireless data transmission is needed. While this thematic is outside of the competences of our team, they are all present at the Institute IEMN and will allow to be treated adequately. What our team aims at, however, is the integration of self-regulated drug-delivery systems upon a health-alarming sensor signal. The best-known example is glucose-dependent insulin delivery with however large difficulties associated with making an implantable closed system that has both glucose sensing

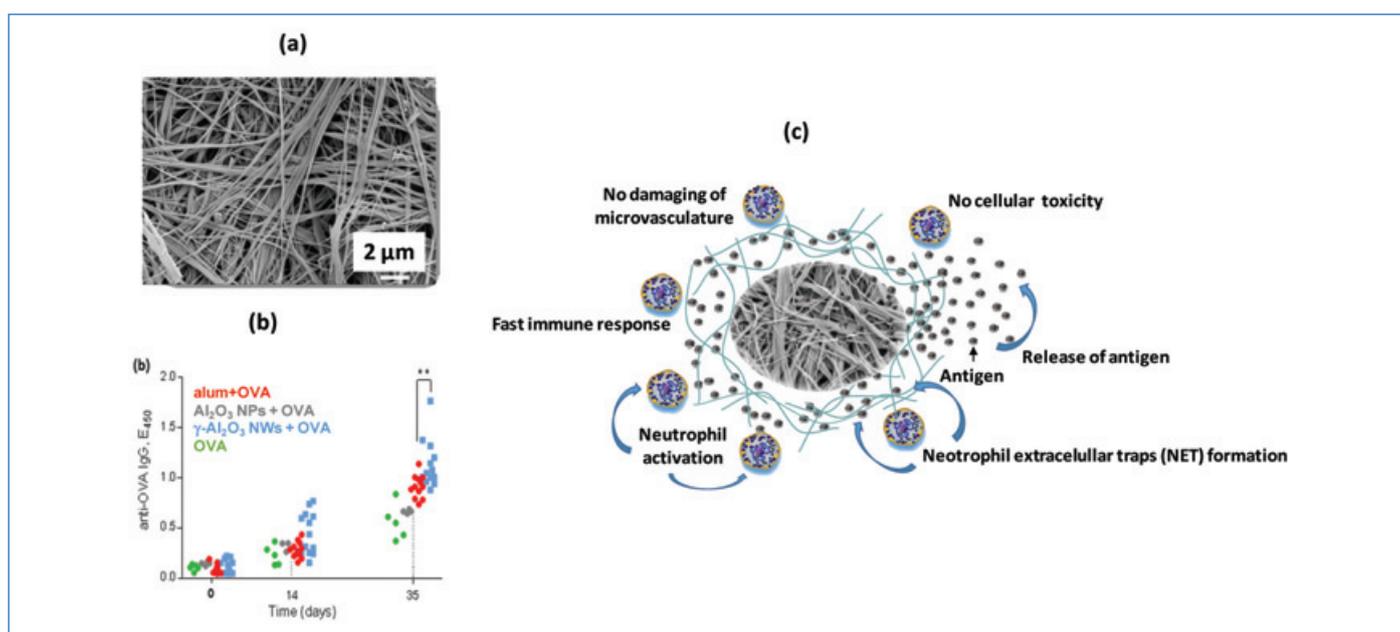


Figure 8 - Ultra-long  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  nanowires as next generation adjuvants: (a) SEM micrograph of  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  nanowires; (b) humoral immune response in mice, (c) advantages of ultra-long  $\text{Al}_2\text{O}_3$  NWs (reprint with permission from [26]).

and insulin release capabilities. However, a combination of a skin patch taking advantage of photothermal triggered transdermal drug delivery and the possibility to measure cardiac biomarkers in sweat is a possible future way to overcome some of the technological hurdle of implanted sensors.

Heat-based therapeutic systems are attained surprisingly easily and at low cost, when taking advantage of photothermal active agents such as reduced graphene oxide and others. The perspectives of this approach are countless. One of our current interests is the application of photothermal heating bandages to treated diabetic foot ulcers. Indeed, if glycemia is not well managed or not treated, diabetes can progress into several complications including foot ulcers, chronic wounds and difficult to treat. Smart heating bandages are expected to increase locally the low oxygen content. Together with a local release of painkillers and/or antibiotics, the ability of these wound ulcers to become non-healing might be reduced with a large positive effect on patients. Turning the potential of nanotechnology into clinically useful formulations and outcomes requires however a close interplay between materials scientists, biologists and medical doctors to set up clear and realistic goals. The future of nanomedicine is not only linked to the implementation of new ideas and concepts, but to finding a real synergy between nanotechnologists, materials scientists, biologists and clinicians, open for testing the initial clinical proof of concept of new nanomedicines and devices.

*The authors thank the numerous collaborators inside and outside France interesting in pushing the frontiers of nanomedicine, in particular Alexandre Barras, Quentin Pagneux, Florina Teodorescu, Roxana Jijie, Manakamana Khanal, Jean Dubuisson, Karin Seron, Julie Bouckaert, Sorin Melinte, Rostyslav Bilyy, Amitav Sanyal, Rana Sanyal, Alina Vasilescu and Freshteh Chekin for their professional inputs and ideas as well as their personal enthusiasm.*

[1] [www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report/en](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report/en), accessed October 2019.

[2] <http://euronanonmed.net>, accessed October 2019.

[3] Szunerits S., Mishyn V., Grabowska I., Boukherroub R., Electrochemical cardiovascular platforms: current state of the art and beyond, *Biosens. Bioelectron.*, **2019**, *131*, p. 287.

[4] Grabowska I., Sharma N., Vasilescu A., Iancu M., Badea G., Boukherroub R., Ogale S., Szunerits S., Electrochemical aptamer-based biosensors for the detection of cardiac biomarkers, *ACS Omega*, **2018**, *3*, p. 12010.

[5] Chekin F., Vasilescu A., Jijie R., Singh S.K., Kurungot S., Iancu M., Badea G., Boukherroub R., Szunerits S., Sensitive electrochemical detection of cardiac troponin I in serum and saliva by nitrogen-doped porous reduced graphene oxide electrode, *Sens. Actuators B-Chem.*, **2018**, *262*, p. 180.

[6] Amiri M., Bezaatpour A., Jafari H., Boukherroub R., Szunerits S., Electrochemical detection methodologies of pathogens and pathogen derived toxins, *ACS Sensors*, **2018**, *6*, p. 1069.

[7] Halouane F., Jijie R., Meziane D., Chengnan L., Singh S.K., Bouckaert J., Jurazek J., Kurungot S., Barras A., Li M., Boukherroub R., Szunerits S., Selective isolation of *E. coli* associated with urinary tract infection using anti-fimbrial modified magnetic reduced graphene oxide nanoheaters, *J. Mater. Chem. B*, **2017**, *5*, p. 8133.

[8] Mura S., Nicolas J., Couvreur P., Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery, *Nat. Mater.*, **2013**, *12*, p. 991.

[9] Torchilin V.P., Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2014**, *13*, p. 813.

[10] Chen G., Roy I., Yang C., Prasad P.N., Nanochemistry and nanomedicine for nanoparticle-based diagnostics and therapy, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, p. 2826.

[11] Oz Y., Barras A., Sanyal R., Boukherroub R., Szunerits S., Sanyal A., Functionalization of reduced graphene oxide via thiol-maleimide 'click' chemistry: facile fabrication of targeted drug delivery vehicles, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, *9*, p. 34194.

[12] Altinbasak I., Jijie R., Barras A., Golba B., Sanyal R., Bouckaert J., Dridier D., Bilyy R., Dumych T., Paryzhak S., Vok V., Boukherroub R., Sanyal A., Szunerits S., Reduced graphene oxide embedded polymeric nanofiber mats: an 'on-demand' photothermally-triggered antibiotic release platform, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2018**, *10*, p. 41098.

[13] Teodorescu F., Quéniat G., Foulon C., Lecoer M., Barras A., Boulahneche S., Medjram M.S., Hubert T., Abderrahmani A., Boukherroub R., Szunerits S., Transdermal skin patch based on reduced graphene oxide: a new approach for photothermal triggered permeation of ondansetron across porcine skin, *J. Control. Release*, **2017**, *245*, p. 137.

[14] Teodorescu F., Oz Y., Quéniat G., Abderrahmani A., Foulon C., Lecoer M., Sanyal R., Sanyal A., Boukherroub R., Szunerits S., Photothermally triggered on-demand insulin release from reduced graphene oxide modified hydrogels, *J. Control. Release*, **2017**, *246*, p. 164.

[15] Szunerits S., Boukherroub R., Heat: a highly efficient skin enhancer for transdermal drug delivery, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **2018**, *6*, p. 15.

[16] Prausnitz M.R., Mitragotri S., Langer R., Current status and future potential of transdermal drug delivery, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2004**, *3*, p. 115.

[17] Halouane F., Jijie R., Meziane D., Li C., Singh S.K., Bouckaert J., Jurazek J., Kurgot S., Barras A., Li M., Boukherroub R., Szunerits S., Selective isolation and eradication of *E. coli* associated with urinary tract infections using anti-fimbrial modified magnetic reduced graphene oxide nanoheaters, *J. Mater. Chem. B*, **2017**, *5*, p. 8133.

[18] Li C., Ye R., Bouckaert J., Zurutuza A., Drider D., Dumych T., Paryzhak S., Vok V., Bilyy R.O., Melinte S., Li M., Boukherroub R., Szunerits S., Flexible nanohole patches for antibiotic free treatments of skin infections, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, *9*, p. 36665.

[19] Turcheniuk K., Hage C.-H., Spadavecchia J., Yanguas Serrano A., Larroulet L., Pesquera A., Zurutuza A., Gonzales Pisfil M., Heliot L., Bouckaert J., Boukherroub R., Szunerits S., Plasmonic photothermal destruction of uropathogenic *E. coli* with reduced graphene oxide and core/shell nanocomposites of gold nanorods/reduced graphene oxide, *J. Mater. Chem. B*, **2015**, *3*, p. 375.

[20] Szunerits S., Boukherroub R., Antibacterial activity of graphene-based materials, *J. Mater. Chem. B*, **2016**, *4*, p. 6892.

[21] Szunerits S., Barras A., Khanal M., Pagneux Q., Boukherroub R., Nanostructures for the inhibition of viral infections, *Molecules*, **2015**, *20*, p. 14051.

[22] Barras A., Pagneux Q., Sane F., Wang Q., Boukherroub R., Hober D., Szunerits S., High efficiency of functional carbon nanodots as entry inhibitors of herpes simplex virus type 1, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2016**, *8*, p. 9004.

[23] Khanal M., Vasselini T., Barras A., Bande O., Turcheniuk K., Benazza M., Zaitsev V., Teodorescu C.M., Boukherroub R., Siriwardena A., Dubuisson J., Szunerits S., Phenylboronic-acid-modified nanoparticles: potential antiviral therapeutics, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2013**, *5*, p. 12488.

[24] Łoczekin A., Séron K., Barras A., Giovannelli E., Belouzard S., Chen Y.-T., Metzler-Nolte N., Boukherroub R., Dubuisson J., Szunerits S., Functional carbon quantum dots as medical countermeasures to human coronavirus (HCoV), *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, paper accepted, doi: 10.1021/acsami.9b15032.

[25] Peng H., Zou Y., Hu Z., Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism, *Hum. Vaccin Immunother.*, **2015**, *11*, p. 477.

[26] Bilyy R., Paryzhak S., Turchniuk K., Dumych T., Barras A., Boukherroub R., Wang F., Yushin G., Szunerits S., Aluminum oxide nanowires as safe and effective adjuvants for next generation vaccines, *Mater. Today*, **2019**, *22*, p. 58.

[27] Wiley F., Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanowires improve vaccine immune response reduce production costs, **2019**, *MRS Bulletin highlight*, [www.cambridge.org/core/journals/mrs-bulletin/news/al2o3-nanowires-improve-vaccine-immune-response-reduce-production-costs](http://www.cambridge.org/core/journals/mrs-bulletin/news/al2o3-nanowires-improve-vaccine-immune-response-reduce-production-costs)

**Sabine SZUNERITS\***, professeure à l'Université de Lille, Faculté des Sciences et Technologies, **Rabah BOKHERROUB**, directeur de recherche, et **Amar ABDERRAHMANI**, professeur à l'Université de Lille, Faculté de médecine, à l'Institut d'Électronique, de Microélectronique et de Nanotechnologie. **Sabine Szunerits a reçu la Médaille d'argent du CNRS en 2018.**



© Améline COURTOIS/CNRS Photothèque.

Sabine Szunerits

\* Institut d'Électronique, de Microélectronique et de Nanotechnologie (IEMN), UMR CNRS 8520, Université de Lille. Courriel : [sabine.szunerits@univ-lille.fr](mailto:sabine.szunerits@univ-lille.fr)

### De nouveaux outils pour accéder aux molécules fluorées

**Résumé** L'atome de fluor est un élément incontournable et les molécules fluorées sont omniprésentes dans notre quotidien : des polymères (e.g. revêtement des poêles) aux médicaments, en passant par les composés agrochimiques. De par son importance, le domaine de la chimie du fluor est en constante évolution. Toutefois, des défis synthétiques persistent et suscitent un vif intérêt de la part de la communauté scientifique. En effet, parmi les objectifs clés dans ce domaine de recherche, il reste la quête d'outils plus respectueux de l'environnement (transformations plus écoresponsables, réactifs efficaces...). Cet article souligne comment la chimie du fluor et une des méthodes modernes de la chimie organique, qu'est l'activation d'une simple liaison C-H par les métaux de transition, peuvent être combinées et utilisées comme un outil moderne plus respectueux de l'environnement, avec notamment l'exemple de la synthèse de molécules contenant un motif SCF<sub>3</sub>, motif important par sa forte lipophilie et ses applications, notamment en agrochimie. Enfin, de récents travaux pour la conception de nouveaux réactifs fluorés sont présentés. Leur élaboration est capitale puisque ces sources de fluor permettent d'introduire des motifs fluorés existants ou inédits sur des molécules, offrant un accès à des composés fluorés originaux à fort potentiel.

**Mots-clés** Chimie du fluor, activation de liaisons C-H, méthodologies de synthèse, transformations modernes et écoresponsables, catalyse homogène.

**Abstract** **New tools to access fluorinated molecules**

The fluorine atom is a key element present in our daily life. From synthetic fluorinated polymers such as the polytetrafluorethylene (PTFE) found in Teflon (pan's coating) to drugs (Lipitor®, Prozac®...) through agrochemicals, fluorinated molecules are key compounds. Due to its prime importance, the field of organofluorine chemistry is on continuous development. However, synthetic challenges remain and arouse a strong interest from the scientific community. Indeed, among the main objectives in that research field, there is the quest for more eco-compatible tools (eco-friendlier transformations, efficient reagents...). This article highlights how organofluorine chemistry and one of the modern methods in organic chemistry, namely the transition metal catalyzed C-H bond activation, might be combined to offer modern and eco-friendlier tools especially with the example of the synthesis of SCF<sub>3</sub>-containing molecules, an important fluorinated moiety thanks to its high lipophilicity and its applications in agrochemicals for instance. Then recent works for the design of new fluorinated reagents are depicted. The access to new reagents is crucial since these fluorinated sources will allow the introduction of known or unprecedented fluorinated groups onto molecules, offering hence a new synthetic pathway towards original fluorinated compounds with strong potential.

**Keywords** Organofluorine chemistry, C-H bond activation, synthetic methodologies, eco-friendly transformations, homogeneous catalysis.

### Molécules fluorées : intérêts et enjeux

La chimie organique est un outil incontournable, et la recherche fondamentale dans ce domaine fournit aux chercheurs de domaines variés les outils et éléments clés pour pouvoir développer leur recherche. Ceci a particulièrement été étudié pour la synthèse des dérivés organofluorés.

#### L'élément fluor en quelques mots

L'atome de fluor est un atome intrigant et omniprésent grâce à ses propriétés remarquables [1-2]. Parmi elles, sa forte électronégativité (atome le plus électronégatif de la classification périodique), son faible rayon de van der Waals (entre celui de l'atome d'hydrogène et de l'atome d'oxygène) et la force de la liaison C-F en font un élément incontournable. Ses propriétés intrinsèques permettent de modifier les propriétés physico-chimiques des molécules substituées par un atome de fluor ou un motif fluoré. Ainsi par exemple, le pKa des fonctions présentes à proximité de l'atome de fluor peut être modulé et la lipophilie modifiée. En conséquence, l'activité biologique de la molécule en sera impactée puisque la présence d'un motif fluoré peut jouer sur les processus de reconnaissance, d'interactions avec la cellule cible, sur le

passage des membranes lipidiques et la stabilité métabolique de la molécule.

#### Pourquoi s'intéresser au développement de nouveaux outils en chimie du fluor ?

Des polymères synthétiques fluorés comme le polytétrafluoréthylène (PTFE) qui constitue le téflon (revêtement des poêles) aux médicaments (Lipitor®, Prozac®...), en passant par les composés agrochimiques, les molécules fluorées sont incontournables. Leur importance n'est plus à démontrer et il est admis que 25 % des dérivés pharmaceutiques et 40 % des dérivés agrochimiques contiennent au moins un atome de fluor. Ceci contraste avec le nombre de molécules naturelles fluorées existantes estimé à moins d'une vingtaine. Dans ce contexte, la quête d'outils plus écoresponsables et efficaces est importante afin de répondre aux défis synthétiques persistants dans ce domaine. Au-delà des avancées incontournables qu'a permis le développement des couplages croisés, la fonctionnalisation directe d'une simple liaison C-H par un groupement fonctionnel catalysée par les métaux de transition a déjà apporté des solutions intéressantes pour lever des verrous synthétiques en chimie organique (figure 1) [3]. Cela a ainsi permis de nouvelles coupures rétrosynthétiques et le

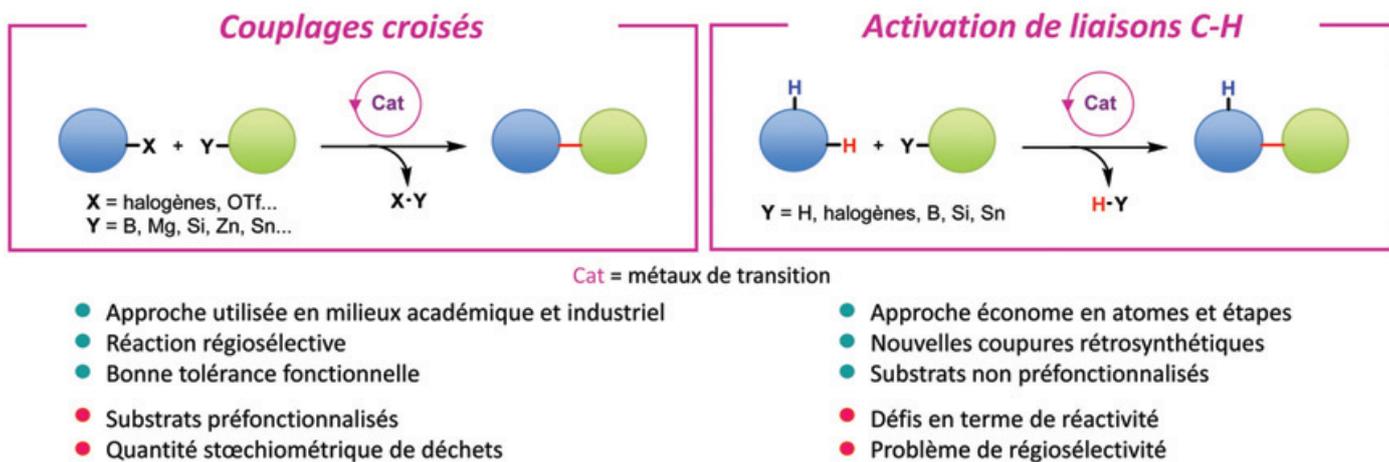


Figure 1 - Méthodes modernes pour fonctionnaliser les molécules.

développement d'approches plus respectueuses de l'environnement. En effet, en partant de substrats non préfonctionnalisés, les voies de synthèse sont plus économes en atomes, en étapes et génèrent aussi moins de déchets.

L'un de nos objectifs a donc été de combiner la catalyse homogène, et en particulier l'activation de liaisons C-H par les métaux de transition, avec la chimie du fluor afin d'accéder à des molécules fluorées inédites (dérivés comportant un motif SCF<sub>3</sub>). Un deuxième axe de recherche a porté sur les réactifs fluorés, soit par la mise au point de voies de synthèse originales, soit par l'élaboration de réactifs inédits permettant l'introduction de motifs fluorés nouveaux.

## Les molécules trifluorométhylthiolées, des composés d'intérêt

### Le groupement SCF<sub>3</sub>, un motif fluoré émergent [4]

Parmi les groupements fluorés, le motif SCF<sub>3</sub> est un groupement fluoré clé qui s'est avéré incontournable au cours des dernières années. En effet, son caractère électro attracteur et sa forte lipophilie (paramètre Hansch-Léon = 1,44) [5] le rendent très intéressant comme en témoignent le toltrazuril (antiprotozoaire) et le fipronil (insecticide), commercialisés respectivement par Bayer et BASF (figure 2). Toutefois, les voies synthétiques permettant d'accéder à des molécules trifluorométhylthiolées restent limitées en comparaison avec le nombre de méthodes permettant l'introduction d'un atome de fluor ou d'un groupement trifluorométhylé. En effet, ces molécules sont généralement obtenues par des approches classiques telles que la trifluorométhylation de dérivés soufrés ou la fonctionnalisation de molécules comportant un groupement fonctionnel sur leur squelette *via* des couplages croisés métallocatalysés. Aussi il apparaît comme primordial d'imaginer de nouvelles solutions qui permettront de fonctionnaliser une plus grande variété de molécules et dans des positions

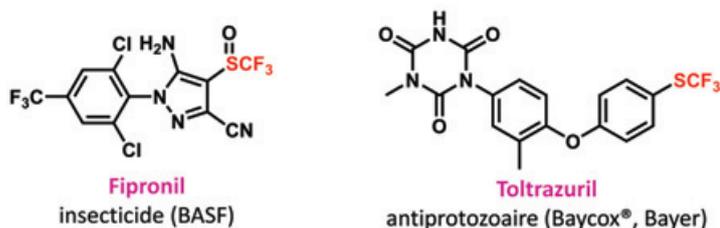


Figure 2 - Exemples de molécules d'intérêt présentant le motif SCF<sub>3</sub>.

jusqu'alors difficiles, voire impossibles. Dans cette optique, nous avons choisi de privilégier la fonctionnalisation directe d'une liaison C-H par un réactif électrophile de SCF<sub>3</sub>, élaborant ainsi des transformations répondant mieux aux critères de l'écocompatibilité.

### Accès à de nouvelles molécules trifluorométhylthiolées

De par l'importance des molécules trifluorométhylthiolées, l'élaboration d'une approche unifiée permettant de fonctionnaliser des centres C(sp<sup>2</sup>) et C(sp<sup>3</sup>) par activation d'une liaison C-H a un intérêt indéniable et représente un défi à la fois en termes de réactivité et de sélectivité (figure 3). En effet, nous souhaitons trifluorométhylthioler une liaison C-H qui est non activée en comparaison avec une transformation mettant en jeu une liaison activée de type C-X (cf. figure 1, couplage croisé vs. activation de liaisons C-H). De plus, du fait du nombre de liaisons C-H présentes sur la molécule, pouvoir fonctionnaliser sélectivement une liaison C-H à une position donnée par un groupement SCF<sub>3</sub> est un défi de taille (utilisation de groupement directeur, cf. *vide infra*).

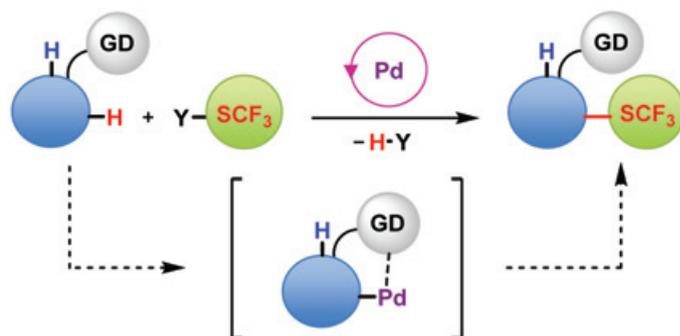


Figure 3 - Objectifs : élaboration d'une approche unifiée permettant la trifluorométhylthiolation des centres C(sp<sup>2</sup>) et C(sp<sup>3</sup>) par activation d'une liaison C-H (GD : groupement directeur).

### Réaction de trifluorométhylthiolation de dérivés insaturés

Afin de développer un tel outil, nous avons porté notre attention sur la trifluorométhylthiolation d'un centre C(sp<sup>2</sup>) par fonctionnalisation d'une liaison C-H catalysée par les métaux de transition. Nous avons ainsi développé une nouvelle approche pour la formation d'une liaison oléfinique C(sp<sup>2</sup>)-SCF<sub>3</sub>. En effet, les approches existantes reposent sur différentes approches métallocatalysées ou non qui conduisent

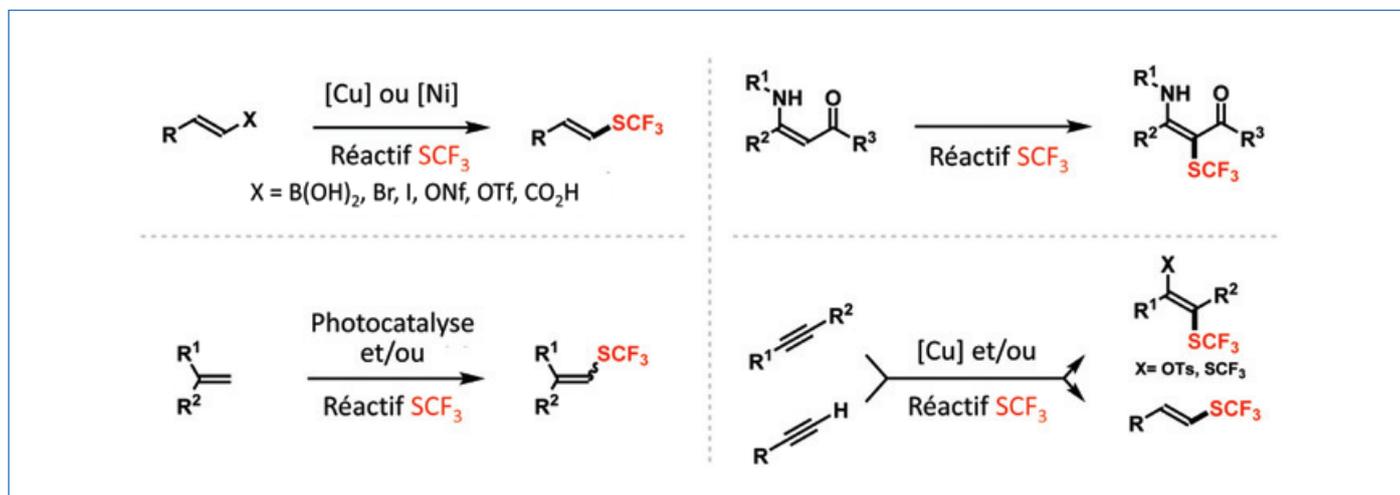


Figure 4 - État de l'art : oléfines trifluorométhylthiolées obtenues sous la forme de l'isomère *E* ou en mélange d'isomères *Z/E*.

généralement aux oléfines trifluorométhylthiolées sous la forme de l'isomère *E* ou en mélange d'isomères *Z/E* (figure 4).

Toutefois, si l'obtention sélective d'oléfines de stéréochimie *Z* est souhaitée, il est nécessaire d'inventer d'autres voies de synthèse ou de nouveaux outils. Dans ce contexte, nous avons choisi d'étudier la réaction de trifluorométhylthiolation de dérivés d'acrylamides pour lesquels deux liaisons C-H en position  $\beta$  peuvent être fonctionnalisées. Afin de s'assurer de la régiosélectivité de la transformation et d'obtenir sélectivement l'isomère *Z* souhaité, nous avons choisi d'utiliser un groupement fonctionnel installé au préalable sur la molécule qui va servir de groupement directeur (GD, figure 3) [6]. Ce groupement chélatant se coordonnera au métal de transition qui sera alors placé à proximité de la liaison C-H à fonctionnaliser, donnant ainsi lieu à la formation privilégiée de l'isomère *Z*. Il s'avère que l'amide dérivé de la 8-aminoquinoléine est un groupement directeur de choix (plus efficace) dans la transformation que nous avons étudiée. Aussi, après optimisation des conditions réactionnelles, l'acrylamide dérivé de la 8-aminoquinoléine substitué en position  $\alpha$  par un groupement aromatique est fonctionnalisé sélectivement en position  $\beta$  par un groupement  $\text{SCF}_3$ , via une catalyse au palladium en présence du réactif de Munavalli I [7]. Le réactif I est un réactif électrophile de  $\text{SCF}_3$ , c'est-à-dire qu'il joue à la fois le rôle d'oxydant et de source de «  $\text{SCF}_3^+$  » dans la réaction. Son utilisation a l'avantage de limiter le nombre d'espèces présentes dans le milieu réactionnel (ajout d'un oxydant additionnel non nécessaire), et la possibilité qu'il y ait des réactions secondaires indésirables s'en trouve ainsi réduite.

Dans ces conditions, un accès sélectif à des dérivés vinyliques trifluorométhylthiolés de configuration *Z* a été obtenu dans des conditions douces (80 °C) et en absence d'additifs (figure 4). Cette transformation est robuste puisque tolérante à l'eau et à l'oxygène et a permis d'obtenir des oléfines tri- et même tétra-substituées avec des rendements allant jusqu'à 89 % et une bonne tolérance fonctionnelle.

Ayant ce système catalytique en main, nous avons souhaité avoir un protocole général permettant de fonctionnaliser des liaisons  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ , en l'occurrence étendre cette transformation à la trifluorométhylthiolation de dérivés aromatiques. Ceci a été possible en modifiant légèrement la nature du groupement directeur et en travaillant à 120 °C au lieu de 80 °C (figure 5) [8].

### Réaction de trifluorométhylthiolation de dérivés aliphatiques

En vue de développer une approche unifiée vers la synthèse de molécules trifluorométhylthiolées, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation de dérivés aliphatiques par activation de liaisons C-H. En effet, la trifluorométhylthiolation de centres  $\text{C}(\text{sp}^3)$  non activée par fonctionnalisation de liaisons C-H catalysée par les métaux de transition est un défi synthétique auquel nous avons répondu. En comparaison avec la fonctionnalisation des liaisons  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ , la fonctionnalisation de liaisons  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  qui sont non acides et n'ayant pas d'orbitales susceptibles d'interagir avec celles du métal sont plus difficiles à fonctionnaliser.

Dans cette optique et tenant compte de notre expérience dans le domaine, nous avons pu relever ce défi en développant une transformation palladocatalysée de trifluorométhylthiolation de liaisons  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  primaires. La fonctionnalisation de différentes classes de composés a été réalisée en utilisant également une source électrophile de  $\text{SCF}_3$  (réactifs de Munavalli I et de Billard II) dans des conditions douces (70 °C, figure 5 p. 32) en présence d'un additif (PivOH). Ceci constitue une voie d'accès sélective pour la formation de liaisons  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-SCF}_3$  par activation de liaisons C-H sur des centres  $\text{C}(\text{sp}^3)$  primaires [9].

### Élaboration de nouveaux réactifs

Le développement de nouveaux réactifs permettant de fournir des outils inédits au domaine de la chimie du fluor est une question sur laquelle nous nous sommes penchés ces dernières années.

Dans les transformations précédemment décrites, le choix de la source de  $\text{SCF}_3$  (réactif électrophile) a été crucial pour leur succès. Afin d'avoir un outil le plus efficace possible pour la réaction de trifluorométhylthiolation, nous avons envisagé d'élaborer une voie de synthèse alternative à celles connues. Cette nouvelle transformation devait répondre à deux objectifs distincts : un accès rapide et efficace à ces sources électrophiles en utilisant le moins d'étapes possibles, et la possibilité de synthétiser une bibliothèque de réactifs de type  $\text{ArNSCF}_3$  dont les propriétés peuvent être modulées à volonté en fonction de la transformation visée.

Ainsi, en utilisant une source de  $\text{SCF}_3$  nucléophile et facilement disponible ( $\text{AgSCF}_3$ ) et non plus des sources électrophiles,

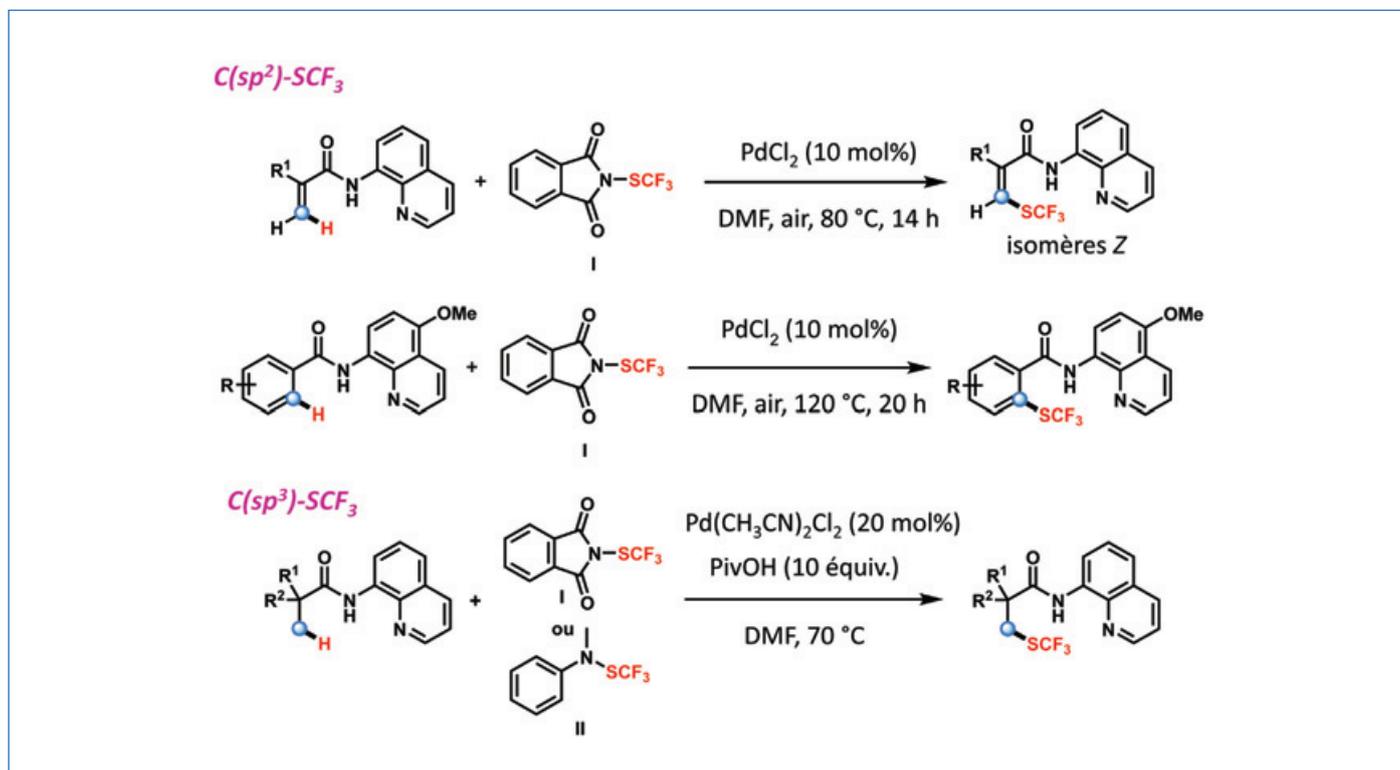


Figure 5 - Développement d'une nouvelle approche permettant la trifluorométhylthiolation de dérivés insaturés et aliphatiques.

elles-mêmes préparées à partir de  $\text{AgSCF}_3$  en une ou plusieurs étapes, nous avons développé une voie de synthèse alternative qui, *via* une réaction « one-pot », permet d'obtenir en une étape les sources électrophiles correspondantes. En partant d'une simple amine, en présence d'un oxydant judicieusement choisi, le *N*-chlorosuccinimide, et de  $\text{AgSCF}_3$ , un panel de molécules comportant une liaison  $\text{N-SCF}_3$  a été synthétisé grâce à la diversité des amines disponibles utilisées dans cette transformation (figure 6) [10]. Par ailleurs, les molécules sont elles-mêmes intéressantes puisqu'un dérivé aromatique comportant un motif  $\text{N-SCF}_3$  dénote une lipophilie plus marquée (paramètre Hansch-Léo = 1,50). De plus, des réactifs inédits,

sources de  $\text{SCF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$  [11] et  $\text{CHFMe}$  [12], ont été aussi élaborés, permettant de synthétiser des molécules jusqu'alors inaccessibles (figure 6).

### Défis et perspectives

Nous avons développé de nouvelles transformations basées sur l'activation de la liaison  $\text{C-H}$  et permettant d'accéder à des composés fluorés d'intérêt. Ce domaine est toujours à ces débuts car il reste de nombreux défis à relever afin de développer des transformations répondant aux nombreux critères de l'écocompatibilité. En particulier, la nécessité d'avoir un groupement directeur présent sur la molécule (étapes supplémentaires pour l'installer et l'enlever ou le modifier sur la molécule finale) et l'utilisation de catalyseurs à base de palladium constituent les principales limitations. Nous travaillons en ce sens pour développer de nouveaux outils, ce qui offrira de nouvelles perspectives d'avenir. Par ailleurs, nous avons mis au point de nouvelles voies de synthèse pour accéder à des réactifs fluorés inédits. Toutefois, la quête de réactifs toujours plus efficaces et sélectifs, moins onéreux et générant moins de déchets, est toujours un axe important de recherche que nous souhaitons continuer à développer par le futur. Il est raisonnable de penser que les avancées technologiques qui seront ainsi faites et les molécules fluorées qui seront alors accessibles auront un intérêt pour les domaines tels que l'agrochimie, la pharmacie ou les matériaux.

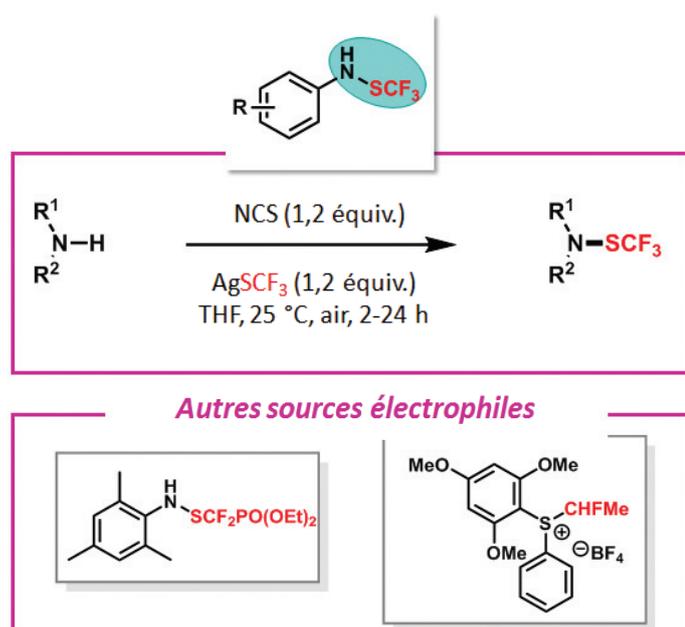


Figure 6 - Élaboration de nouvelles voies de synthèse et design de nouveaux réactifs électrophiles.

[1] « Fluorine chemistry » special issue, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, p. 563-1306.

[2] Dossier « Le fluor, un élément qui vous veut du bien », *L'Act. Chim.*, **2017**, *421*, p. 11-39.

[3] « C-H activation » special issue, *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, p. 8481-9520.

[4] Xu X.-H., Matsuzaki K., Shibata N., Synthetic methods for compounds having  $\text{CF}_3\text{-S}$  units on carbon by trifluoromethylation, trifluoromethylthiolation, triflylation, and related reactions, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, p. 731.

[5] Hansch C. *et al.*, Aromatic substituent constants for structure-activity correlations, *J. Med. Chem.*, **1973**, *16*, p. 1207.

- [6] Sambiagio C. *et al.*, A comprehensive overview of directing groups applied in metal-catalysed C-H functionalisation chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, p. 6603.
- [7] Zhao Q., Poisson T., Pannecoucke X., Bouillon J.-P., Besset T., Pd-catalyzed diastereoselective trifluoromethylthiolation of functionalized acrylamides, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, p. 5106.
- [8] Zhao Q. *et al.*, Pd-catalyzed trifluoromethylthiolation of unsaturated compounds: a general approach, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, *44*, p. 6167.
- [9] Xiong H.-Y., Besset T., Cahard D., Pannecoucke X., Palladium(II)-catalyzed directed trifluoromethylthiolation of unactivated C(sp<sup>3</sup>)-H bonds, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, p. 4204.
- [10] Xiong H.-Y., Pannecoucke X., Besset T., Oxidative trifluoromethylthiolation and thiocyanation of amines: a general approach to N-S bond formation, *Org. Chem. Front.*, **2016**, *3*, p. 620.
- [11] Xiong H.-Y., Pannecoucke X., Besset T., An electrophilic reagent for the direct introduction of the SCF<sub>2</sub>PO(OEt)<sub>2</sub> group onto molecules, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, p. 13490.
- [12] Carbonnel E., Pannecoucke X., Besset T., Jubault P., Poisson T., An electrophilic reagent for the synthesis of OCHFMe-containing molecules, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, p. 2491.

**Tatiana BESSET**,  
Chargée de recherche au CNRS,  
laboratoire COBRA (UMR 6014),  
Normandie Université, INSA Rouen.  
**Lauréate de la Médaille de bronze  
du CNRS en 2018, elle a reçu  
la même année le prix Jeune  
chercheur (prix « Jean-Pierre  
Sauvage ») de la division Chimie  
organique de la Société Chimique  
de France.**

\*tatiana.besset@insa-rouen.fr  
www.bessetgroup.cnrs.fr ;  
Twitter : @TatianaBesset

© Magali TENCE/CNRS Photothèque.



**Search**

**Build**

**Insert**

## MODULAR LAB MANAGEMENT & NOTEBOOK SOLUTION

**CENTRALIZE YOUR INVENTORY MANAGEMENT**  
stock management, barcode usage, alerts...

**OPTIMIZE SAMPLES TRACEABILITY**  
storage locations, full I/O details

**STORE AND FOLLOW ALL EXPERIMENTAL RESULTS**  
USING BUILT-IN LAB NOTEBOOK (ELN)  
easy secure sharing, e-signatures, compliancy

Scientists  
to Scientists

**LabCollector**  
www.labcollector.com

Software adopted in more than 700 laboratories around the world!

AgileBio, Paris, sales@agilebio.com, +33 1 41 79 15 85

### L'asymétrie de la vie : une origine extraterrestre ?

**Résumé** Comment la vie est-elle apparue sur Terre ? Pourquoi les molécules du vivant sont-elles asymétriques ? Dans cet article sont résumées les récentes analyses des échantillons de météorites et d'analogues de matière organique issus de glaces interstellaires simulées en laboratoire, une matière supposée être, au moins en partie, la matière organique originelle de notre système solaire. L'origine de l'asymétrie biochimique est discutée à travers l'influence de la lumière circulairement polarisée (LCP), observée dans de nombreuses régions de formation d'étoiles. Un intérêt particulier est porté aux récentes avancées des travaux de notre groupement de recherche, basés essentiellement sur une approche expérimentale de simulation de ces glaces en laboratoire.

**Mots-clés** Chiralité, acides aminés, sucres, comète, météorite, origine de la vie.

**Abstract** The asymmetry of life: an extraterrestrial origin?

How did life begin? How did the single handedness of the molecular building blocks of the complex trinity – DNA, RNA, proteins – come about? Among all the theories regarding the origin of biomolecular asymmetry, those focusing on asymmetric photochemical processes using circularly polarized light (CPL) in interstellar environments appear to be the most promising. Here, insights from recent analyses of meteorites and interstellar ice analogs are discussed along with the influence of CPL on the organic precursor molecules of life.

**Keywords** Chirality, amino acids, sugars, comet, meteorite, origin of life.

#### Origine et asymétrie des molécules du vivant

L'origine de la vie sur Terre reste une énigme non résolue à ce jour. Comment se sont formées les molécules essentielles à l'émergence de la vie ? Quelle est la raison de leur asymétrie constatée dans les processus biologiques ? Les résultats expérimentaux de notre groupement de recherche soutiennent l'hypothèse que le milieu interstellaire est un environnement propice tout d'abord à leur synthèse puis à leur sélection énantiomérique. Ces molécules peuvent se retrouver ensuite dans les comètes et les astéroïdes, des objets ayant très probablement ensemencé la Terre primitive en matière organique. Cette hypothèse, connue sous le nom d'apport exogène de matière organique, est généralement mise en avant par la communauté des astrophysiciens et s'appuie sur une observable précieuse et indiscutable, l'analyse de météorites

primitives datant de la naissance du système solaire, retrouvées en abondance à la surface de la Terre, y compris à la période actuelle.

Nos études se concentrent sur la formation des briques essentielles de la vie, ainsi que sur l'origine de leur asymétrie. En effet, les acides aminés constituant les protéines des organismes vivants sont tous, à quelques rares exceptions près, de configuration L. À l'inverse, les deux sucres à la base de l'ADN et de l'ARN – le 2-désoxyribose et le ribose – ne s'y retrouvent qu'en configuration D (voir figure 1).

Les expériences de synthèse non biologique (abiotique) produisent généralement des mélanges racémiques (de composition égale en produits de configuration L et D) de ces molécules. L'origine de l'homochiralité dans les molécules-clés du vivant a donné lieu à de nombreuses hypothèses. Ainsi une grande variété de processus et d'environnements

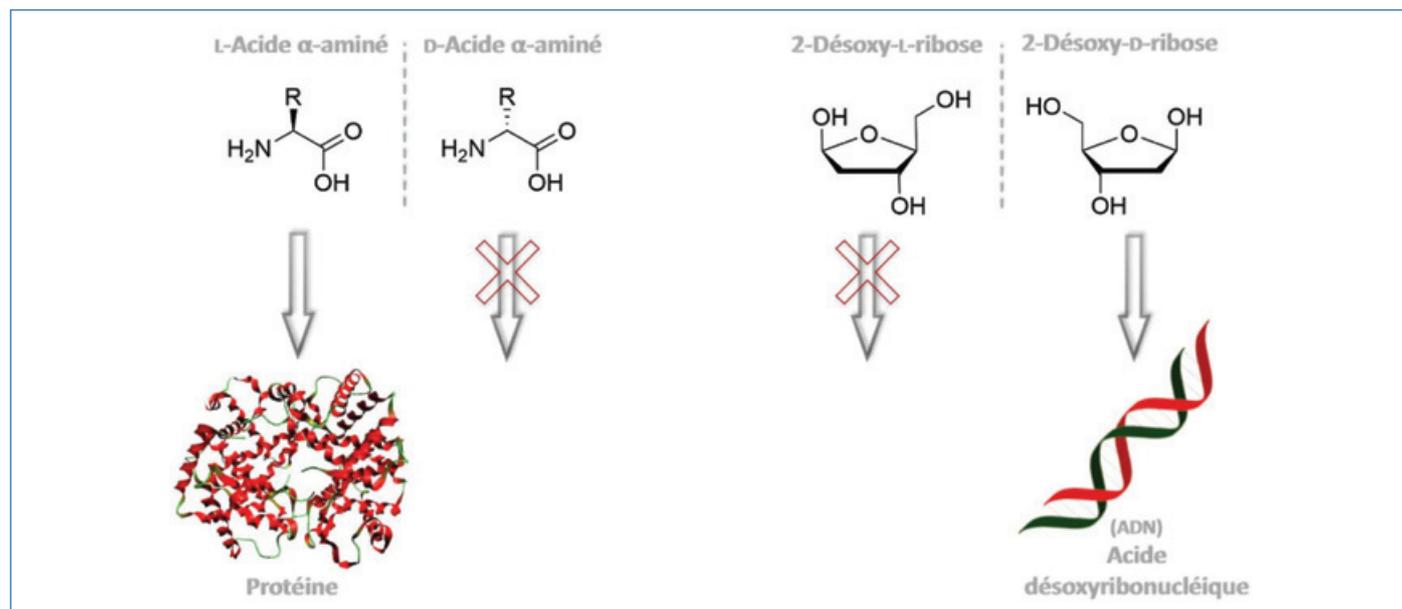


Figure 1 - Composition asymétrique des biopolymères : les protéines sont uniquement composées d'acide aminé L et l'ADN de 2-désoxyribose de configuration D.

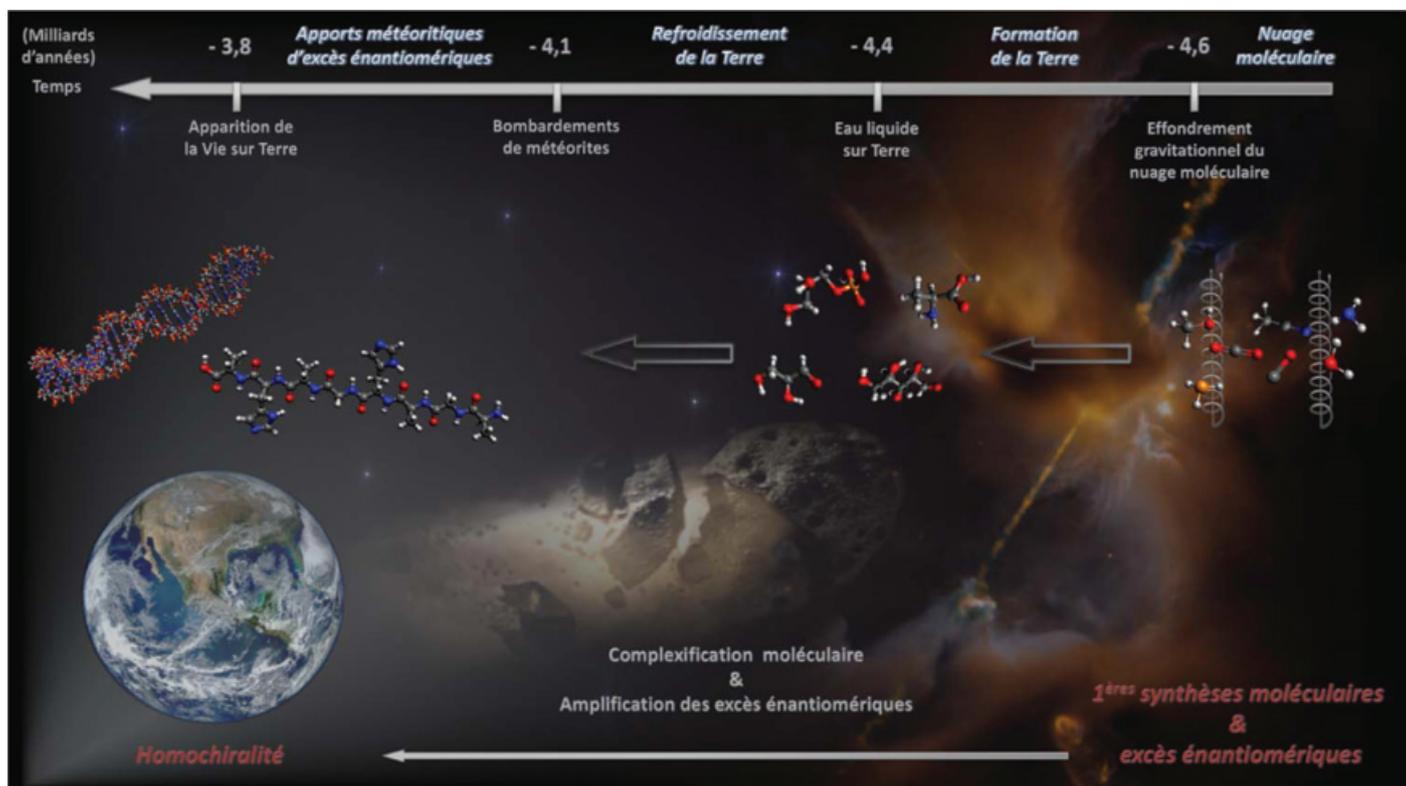


Figure 2 - Synthèse et évolution des premières molécules chirales, par interaction de la lumière circulairement polarisée (LCP) dans les nuages moléculaires, menant aux biopolymères.

pouvant entraîner de telles ruptures de symétrie ont été étudiés, aussi bien sur un plan théorique et conceptuel qu'en laboratoire.

Nos recherches sont basées sur l'hypothèse selon laquelle des processus photochimiques seraient à l'origine de la formation et de l'asymétrie des briques élémentaires du vivant [1]. La synthèse de ces molécules se ferait à partir de molécules simples présentes dans les glaces observées dans les nuages moléculaires. Elle suivrait des processus photochimiques induits par le rayonnement ultraviolet généralement présent dans ces milieux ainsi que par de la lumière circulairement polarisée (LCP) souvent observée dans les régions de formation stellaire. Ces hypothèses sont effectivement supportées par la détection de LCP d'abord dans le nuage moléculaire de la nébuleuse d'Orion (OMC-1) [2-3], puis dans la plupart des lieux de formation d'étoiles (et donc de planètes) qui sont accessibles à l'observation de la LCP [4]. À l'autre bout du scénario proposé, la découverte d'acides aminés présentant des excès énantiomériques de la forme L dans plusieurs météorites [5-6] suggère une forte connexion entre les molécules du nuage moléculaire parent et celles présentes dans les météorites. Ainsi, les molécules essentielles à la vie sur Terre seraient d'origine extraterrestre, apportant avec elles une asymétrie initiale issue d'un processus astrophysique déjà documenté par l'observation (figure 2). La connexion entre l'astrochimie, la cosmochimie et l'astrobiologie semble trouver ici un scénario plausible [7] !

### La lumière circulairement polarisée (LCP)

La LCP interagit différemment avec les formes énantiomères d'une molécule chirale grâce à sa chiralité intrinsèque (voir encadré 1). Il est alors possible d'enregistrer des spectres de dichroïsme circulaire qui correspondent à la différence d'absorption entre les lumières polarisées gauche et

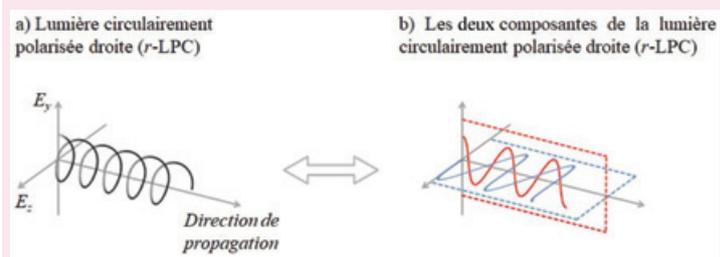
#### Encadré 1

##### La LCP en bref

La lumière est une onde électromagnétique composée d'un champ électrique (noté généralement  $E$ ) et d'un champ magnétique (noté  $B$ ), orthogonaux. À travers les équations de Maxwell, les champs  $E$  et  $B$  sont liés : la connaissance de l'un suffit pour connaître l'autre.

Pour simplifier, le raisonnement est limité au champ  $E$ . Si le champ  $E$  dessine un cercle dans le plan d'onde, on parle de polarisation circulaire (LCP). Elle existe sous deux formes : la LCP gauche ( $l$ -LPC) et la LCP droite ( $r$ -LPC), qui se distinguent par la direction de rotation du vecteur champ électrique autour du vecteur d'onde (a).

Le champ électrique  $E$  peut être décomposé selon deux composantes perpendiculaires, l'une polarisée verticalement,  $E_y = E_0 \sin(kz \cdot \omega t)$  (en rouge), et l'autre polarisée horizontalement,  $E_x = E_0 \cos(kz \cdot \omega t)$  (en bleu), où  $E_0$  est l'amplitude commune et perpendiculaire des deux composantes du champ électrique avec un déphasage  $\varphi$  entre les deux de  $\pi/2$  (b).



droite :  $\Delta\varepsilon = \varepsilon_D - \varepsilon_L$  ( $\varepsilon$  : coefficient d'extinction). Cette interaction préférentielle pour un énantiomère permet d'induire une photolyse énantiosélective d'un mélange racémique. Autrement dit, pour une longueur d'onde spécifique, un énantiomère est photo-détruit moins rapidement que l'autre, créant ainsi un excès énantiomérique [8].

La première photolyse énantiosélective a été effectuée en 1929 par Kuhn et Braun sur un mélange racémique d'acide

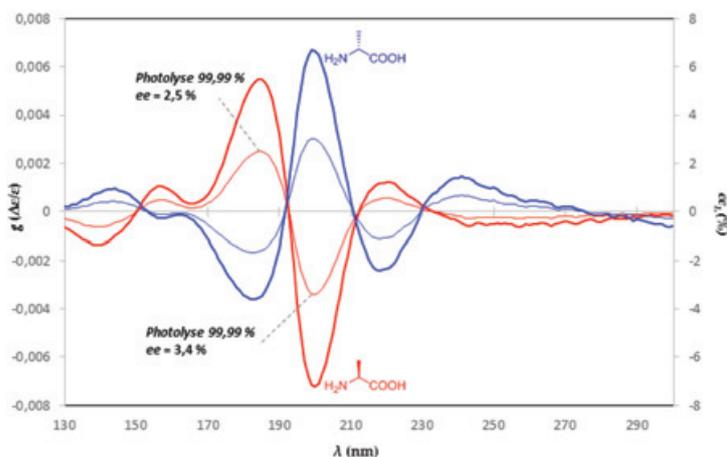


Figure 3 - Spectres d'anisotropie de la L-alanine (ligne rouge épaisse) et de la D-alanine (ligne bleue épaisse) à l'état solide dans l'UV. Les spectres des énantiomères sont opposés et représentatifs de la différence d'absorption de la *l*-LCP et la *r*-LCP par l'énantiomère. Les lignes bleues et rouges fines représentent l'excès énantiomérique induit par irradiation avec la *l*-LCP ou la *r*-LCP à chaque longueur d'onde pour un taux de réaction  $\zeta$  de 99,99 %.

$\alpha$ -bromopropanoïque [9]. Un demi-siècle plus tard, la première photolyse asymétrique d'un acide aminé, la leucine, a produit des excès L ( $ee_L = (L - D)/(L + D)$ ) de -2,5 % avec la *l*-LCP et 2 % avec la *r*-LCP [10].

Notre groupement de recherche a récemment développé une méthode de formation de films d'acides aminés sous forme solide qui permet de s'affranchir de l'absorption du rayonnement par le solvant (eau). Cette méthode a rendu possible l'utilisation de longueurs d'onde dans la gamme UV-C (100-280 nm) dans laquelle les acides aminés présentent d'intenses transitions dichroïques. Ces conditions sont plus représentatives des conditions du milieu interstellaire puisqu'elles permettent de placer les acides aminés sous une forme solide et amorphe (désordonnée) [11].

Plus récemment, notre équipe a mesuré pour la première fois des spectres d'anisotropie d'acides aminés sous forme solide (figure 3) [12]. Ces spectres constituent une avancée majeure puisqu'ils permettent de prédire l'excès énantiomérique induit par LCP pour chaque longueur d'onde dans l'UV à des énergies capables de photolyser efficacement les molécules considérées.

En se basant sur ces résultats, il est alors possible de sélectionner la longueur d'onde pour laquelle l'excès énantiomérique sera maximum. Ces relations permettent désormais de prédire non seulement le signe mais aussi la valeur de l'excès énantiomérique selon l'équation suivante :

$$ee \geq (1 - (1 - \zeta)^2) \times 100$$

où  $\zeta$  représente le taux de réaction, c'est-à-dire la proportion de molécules ayant été photolysées [9]. Les prédictions ont été confirmées en irradiant des mélanges racémiques d'acides aminés sous forme solide et en mesurant l'excès énantiomérique pour différentes longueurs d'onde [13]. Nos résultats ont également mis en évidence un effet miroir entre l'irradiation par la *l*-LCP et la *r*-LCP. Pour l'alanine, les valeurs des  $ee_L$  obtenus étaient de signe opposé : 4,2 % avec la *l*-LCP et -4,2 % avec la *r*-LCP à 200 nm ; 3,2 % avec la *r*-LCP et -3,1 % avec la *l*-LCP à 184 nm. Le signe et les valeurs des excès énantiomériques sont en accord avec les bandes d'absorption des spectres d'anisotropie de ces acides aminés à 200 et 184 nm et les taux de réactions  $\zeta$ .

## Détection de molécules prébiotiques dans des météorites

Les analyses de matière météoritique ainsi que les observations astronomiques et certaines missions spatiales ont révélé la présence de molécules prébiotiques dans différents environnements extraterrestres. Nous retraçons ci-après les grandes lignes des récentes avancées dans la détection des trois grandes classes de biomolécules – acides aminés, sucres et composés phosphorés – dans les météorites, mais aussi dans les analogues de glaces interstellaires.

Parmi les objets extraterrestres, les météorites sont les plus précisément analysées car, présentes dans nos laboratoires, elles sont accessibles à de nombreuses méthodes de chimie analytique. Il existe plusieurs classes de météorites qui se distinguent selon leur composition chimique. Les chondrites carbonées forment une classe de météorites très recherchées pour leur importante teneur en carbone. Au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, les premières analyses de chondrites carbonées rapportèrent la présence de composés organiques macromoléculaires [14-15]. Malgré la forte probabilité de contamination terrestre, ces études ont suscité un engouement scientifique et public pour une possible origine extraterrestre de la vie.

En 1969, la chute en Australie de la météorite de Murchison, une chondrite carbonée, a été l'un des événements majeurs pour la recherche de composés organiques d'origine extraterrestre. La rapidité de la collecte a minimisé les risques de contamination. Les premières analyses révélèrent la présence de sept acides aminés, dont cinq protéinogènes [16]. L'année suivante, huit autres acides aminés furent détectés dans un échantillon de cette même météorite [17]. La même année, l'analyse d'une autre météorite carbonée, la météorite de Murray, mettait en évidence la présence de dix-sept acides aminés, dont six protéinogènes [18]. Ces résultats montrent que les acides aminés peuvent être formés selon un processus abiotique extraterrestre. Les analyses de la météorite de Murchison se poursuivent et à ce jour, pas moins de 96 acides aminés comprenant des acides aminés simples, des acides di-aminés, des acides aminés dicarboxyliques et des hydroxy-acides aminés ont été identifiés [19].

L'origine extraterrestre des molécules organiques trouvées dans des météorites est confirmée par la mesure du taux de contamination par des espèces chimiques terrestres. Ce taux est mis en évidence par la présence d'acides aminés de configuration D dont l'occurrence est rare dans la biosphère, le rapport isotopique du carbone  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  plus élevé que celui sur Terre, et la présence d'acides aminés peu abondants sur notre planète comme l'isovaline, un acide aminé  $\alpha$ -méthylé.

Les premiers excès énantiomériques météoritiques de la forme L furent découverts à partir de 1997 dans les météorites de Murray (de 1 à 6 %) et de Murchison (de 2,8 à 9,2 %) pour des acides aminés  $\alpha$ -méthylés rares ou manquants sur Terre, alors que les acides aminés  $\alpha$ -hydrogénés furent retrouvés dans des proportions racémiques [5, 20-21]. Il est possible que les acides aminés  $\alpha$ -hydrogénés aient subi une racémisation plus rapide facilitée par l'hydrogène labile porté par le carbone asymétrique. En 2009, l'étude détaillée des acides aminés contenant cinq carbones (isomères de la valine) de plusieurs météorites a permis de rapporter, jusqu'à présent, les plus hauts excès énantiomériques [6]. L'isovaline a été détectée avec un excès spectaculaire de la forme L de 15,2 % dans la météorite d'Orgueil et de 18,6 % dans la météorite de Murchison. Toutefois, il est possible que les phases

d'altération, notamment aqueuse, subies par les corps extraterrestres aient eu un effet amplificateur de l'excès énantiomérique initial.

Les analyses d'échantillons extraterrestres ne se sont pas cantonnées à la recherche d'acides aminés. Avant la chute de la météorite de Murchison, des sucres tels que le glucose, le mannose, le xylose et l'arabinose avaient été détectés [22]. Cependant, les méthodes utilisées à cette époque étaient limitées et les expériences sujettes aux contaminations. Il a fallu attendre 2001 pour que de nombreux dérivés de sucres (oses alcool, oses acide) ainsi qu'un sucre non chiral soient identifiés dans les météorites de Murchison et de Murray [23]. En particulier, la détection de sucres rares et non biologiques a confirmé l'origine abiotique de ces dérivés de sucres.

Les premières analyses énantiosélectives de dérivés de sucres météoritiques furent réalisées quelques années plus tard à partir de plusieurs météorites [23]. Hormis quelques exceptions, les dérivés de sucres présentaient tous un excès énantiomérique de la forme D. Par exemple, les oses acides à cinq carbones ont été détectés en excès de la forme D, jusqu'à un  $e_D$  de 82 %. L'excès énantiomérique de la forme D de l'acide arabinonique est à noter puisque les formes L de celui-ci ainsi que celle de sa forme réduite, l'arabinose, sont majoritaires dans la nature. De même, l'acide lyxonique, naturellement rare, présente lui aussi un excès de la forme D.

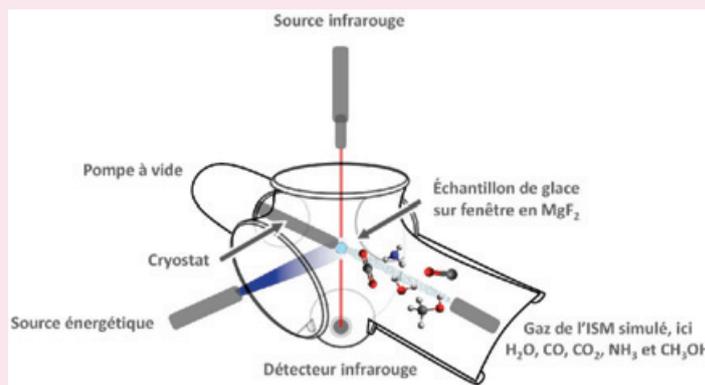
La richesse et la diversité chimiques mises en lumière dans les échantillons extraterrestres montrent que le milieu interstellaire est propice à une chimie organique complexe. Les objets extraterrestres, dont la filiation interstellaire est plus que probable, peuvent désormais être vus comme ayant ensemencé notre planète avec les molécules essentielles à l'apparition de la vie, en qualité (composition chimique) comme en propriété physique essentielle (leur rupture initiale de symétrie).

## Synthèse interstellaire de molécules prébiotiques

Les nuages interstellaires, aussi appelés nuages moléculaires, sont composés de gaz – essentiellement du dihydrogène – et de particules très fines appelées grains de poussière interstellaire. Dans ce gaz, on trouve aussi des molécules simples composées de carbone, d'azote et d'oxygène [24]. Les faibles températures des grains (~ 10-20 K) entraînent une condensation des molécules au contact de ces grains de poussière et la formation de manteaux de glaces interstellaires. L'irradiation de cette matière par divers rayonnements, notamment UV, est à l'origine de nombreuses réactions menant à des structures moléculaires plus complexes. À la différence de la chimie du gaz qui est une chimie exclusivement bimoléculaire, la chimie des glaces est une chimie du solide qui permet la croissance de molécules bien plus complexes et abondantes. Notre groupement de recherche a développé une grande expertise pour reproduire ces phénomènes en laboratoire et ainsi synthétiser des analogues de glace interstellaire dans des conditions simulant celles du milieu interstellaire ou pré-cométaire (*encadré 2*) [7]. Des molécules simples détectées dans le milieu interstellaire, telles que l'eau, l'ammoniac ou le méthanol, sont nébulisées sous vide poussé et condensées sur une fenêtre inerte tout en étant irradiées par différentes sources énergétiques, le tout à des températures très basses. La formation de nouvelles espèces chimiques est suivie par des méthodes spectroscopiques [25]. Les analogues de glace sont ensuite analysés par des méthodes de chromatographie multidimensionnelle en phase gazeuse. Cette étape permet

### Encadré 2

#### La glace interstellaire synthétique



Montage expérimental de la synthèse de molécules dans les conditions du milieu interstellaire (ISM).

Les molécules représentatives de l'ISM, telles que l'eau, le monoxyde et le dioxyde de carbone, l'ammoniac ou encore le méthanol, sont déposées sur une fenêtre de fluorure de magnésium (transparent aux rayons infrarouges) à basse température (< 80 K) et basse pression. La composition de l'ISM est variable et cette liste est donc non exhaustive. Ce mélange, représentant un analogue de glace interstellaire, est irradié avec des rayonnements ultraviolets : polarisés pour la synthèse asymétrique de molécules, ou non polarisés. Les spectres infrarouges sont enregistrés pendant l'expérience pour suivre l'évolution de cet analogue de glace interstellaire ainsi que son épaisseur. Après réchauffement jusqu'à température ambiante, les résidus de matière organique obtenus sont analysés par différentes techniques analytiques, dont la chromatographie gazeuse énantiosélective. Pour une description précise des analogues de glace interstellaire, voir [25].

l'identification et la quantification des molécules formées qui présentent une très grande diversité chimique.

Au début des années 2000, deux équipes ont réalisé la synthèse de plusieurs acides aminés détectés dans les météorites, dont plusieurs protéinogènes, dans des conditions mimant le milieu interstellaire. Le premier groupe a irradié un mélange d'eau, de méthanol, d'ammoniac et d'acide cyanhydrique par du rayonnement UV [26]. La seconde équipe a montré que l'acide cyanhydrique pouvait être remplacé par du monoxyde et du dioxyde de carbone [27]. Ces différences dans la composition du mélange de réactifs n'ont pas entraîné de changement majeur dans la composition finale. Pour ces deux expériences, la glycine était l'acide aminé formé le plus abondant. La glycine est le plus simple des acides aminés, mais aussi le seul à avoir été détecté directement dans l'espace, et plus précisément dans la chevelure de la comète 67P/Churyumov-Gerasimenko par la mission Rosetta [28]. Notre équipe a aussi détecté des sucres dans des échantillons de glaces interstellaires simulées à partir d'un mélange d'eau, de méthanol et d'ammoniac. L'irradiation par un rayonnement UV a conduit à la formation d'aldéhydes simples, de dialdéhydes, et surtout d'hydroxyaldéhydes [29]. Parmi ces aldéhydes, deux ont un rôle majeur dans les procédés prébiotiques : le glycolaldéhyde et le glyceraldéhyde, qui sont proposés comme intermédiaires clés dans la synthèse de ribonucléotides, les monomères de l'ARN [30]. Plusieurs équipes de recherche se sont récemment illustrées en détectant les unités monomères chirales constitutives de l'ARN (le ribose) et de l'ADN (le 2-désoxyribose) dans des analogues de glaces interstellaires (*figure 4*) [31-32]. Ces études ont

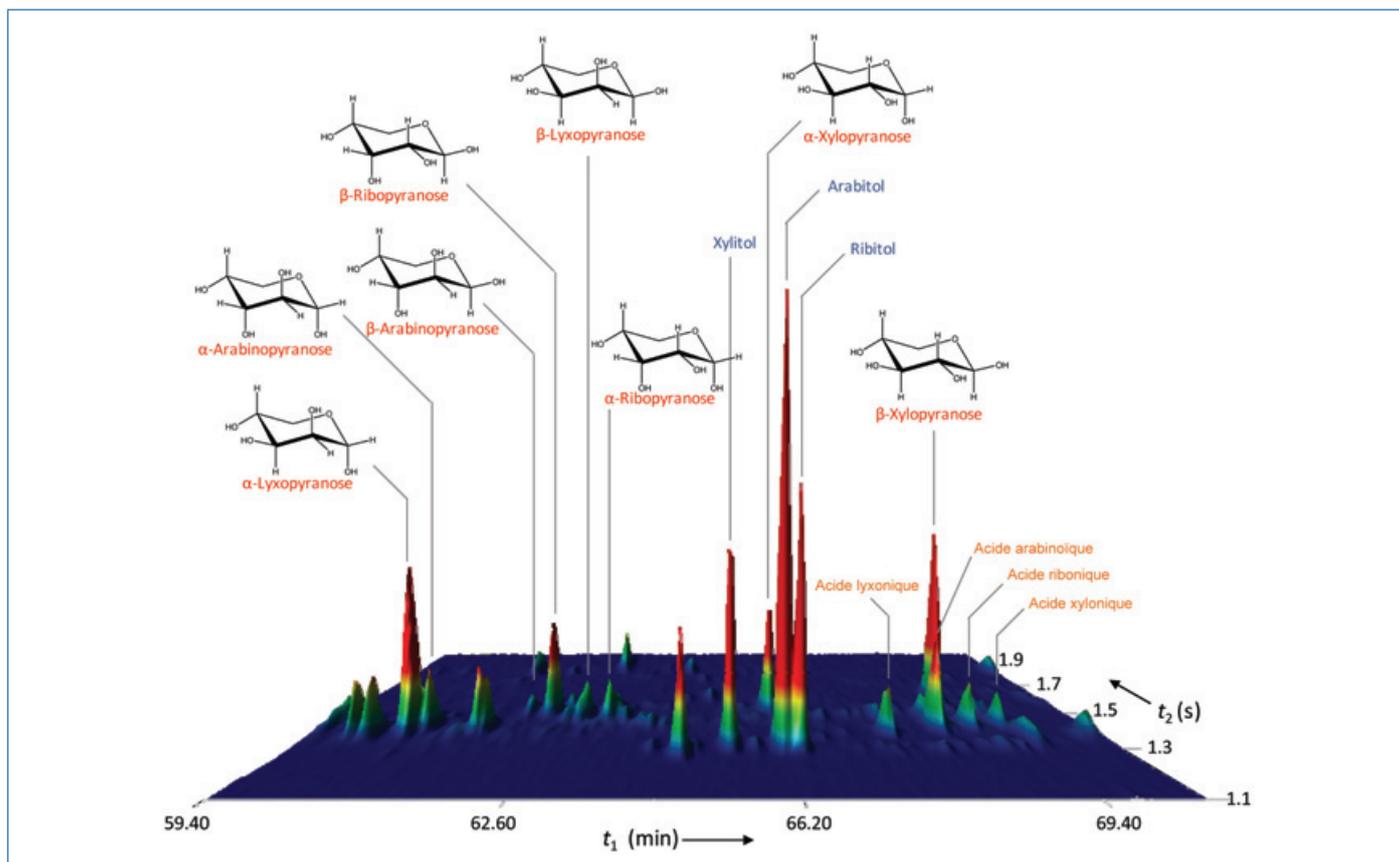


Figure 4 - Chromatogramme bidimensionnel en phase gazeuse du ribose et d'autres sucres simples extraits du résidu organique d'un analogue de glaces interstellaires.

suggéré la possibilité d'une origine extraterrestre des sucres qui sont à la base du matériel génétique.

Outre le carbone, l'azote et l'oxygène, le phosphore complète la famille des éléments essentiels à la vie. Il est présent dans les biopolymères d'ADN et d'ARN qui stockent l'information génétique. Les molécules phosphorylées jouent un rôle central dans un grand nombre de processus métaboliques assurant les fonctions vitales de l'organisme, comme le stockage et le transport de l'énergie chimique.

La présence de molécules contenant un atome de phosphore dans le milieu interstellaire a été mise en évidence par des mesures spectroscopiques réalisées depuis l'observatoire spatial européen Herschel de la région circumstellaire CW Leonis (IRC + 10216) [33]. Cette observation a été confirmée par la détection *in situ* de phosphine ( $\text{PH}_3$ ) dans la chevelure de la comète 67P/Churyumov-Gerasimenko par la sonde Rosetta [28]. Notons au passage que le phosphore interstellaire est un élément présent dans le gaz et qu'il est donc susceptible de s'hydrogéner pour former la phosphine ( $\text{PH}_3$ ) en entrant dans les nuages moléculaires au contact des grains froids, comme c'est le cas pour l'oxygène ( $\text{H}_2\text{O}$ ), l'azote ( $\text{NH}_3$ ) et le carbone ( $\text{CH}_4$ ). Toutes ces molécules ont été observées dans les années 1990-2000 par les satellites ISO et Spitzer. En intégrant cette molécule de phosphine dans la composition initiale de glace interstellaire simulée, trois molécules centrales des voies de synthèse des composés organiques phosphorés ont été formées et détectées : les acides phosphorique, phosphonique et pyrophosphorique [34].

Les expériences mentionnées jusqu'ici ont démontré la possibilité de former de nombreuses molécules « biologiques » comme les acides aminés, les sucres et potentiellement les composés organiques phosphorylés. Pour des limitations techniques, la plupart de ces études ne se sont pas intéressées

à la chiralité de ces molécules. Notre groupement de recherche a combiné plusieurs méthodes expérimentales qui ont permis la synthèse énantiosélective de molécules prébiotiques dans des conditions interstellaires.

### Synthèse et excès énantiomérique

Jusqu'à présent, les conditions interstellaires limitent la détection de la LCP au proche infrarouge. Ce rayonnement a été mis en évidence dans deux régions de formation stellaire : le nuage moléculaire d'Orion et la nébuleuse de la Patte de Chat [2-3]. Récemment, une équipe japonaise a montré que cette lumière LCP est présente dans douze régions de formation stellaire, ce qui en fait un phénomène très général [4]. Ces mesures indiquent que notre système solaire et les molécules prébiotiques se seraient formés dans un environnement soumis à une irradiation de LCP.

La majorité des études sur des processus photochimiques induits par un rayonnement UV circulairement polarisé et dans des conditions similaires au milieu interstellaire ont porté sur la formation d'acides aminés. Des excès énantiomériques faibles mais significatifs ont été mesurés pour l'alanine dans des analogues de glaces interstellaires : - 1,3 % et 0,7 % après irradiation avec la *r*-LCP et la *l*-LCP, respectivement [35].

En particulier, nos travaux ont établi des relations entre le signe des excès énantiomériques induits et l'hélicité droite ou gauche de la LCP. Nous avons également mis en évidence une dépendance de l'excès énantiomérique au nombre de photons chiraux reçus par molécule irradiée. Ces prédictions ont été confirmées lors de la synthèse en conditions interstellaires de cinq autres acides aminés protéinogènes présentant des excès énantiomériques compris entre - 0,2 et - 2,5 % [36].

Ces expériences ont démontré que des processus photochimiques impliquant la LCP constituent une voie de synthèse et de rupture de symétrie de molécules biologiques. Les nuages interstellaires seraient à la fois le lieu de synthèse des premières molécules prébiotiques et de création d'excès énantiomérique. Selon ce modèle, les molécules prébiotiques ont été conservées dans les restes du disque protoplanétaire (astéroïdes et comètes) durant la formation des planètes du système solaire. Elles auraient finalement rejoint la Terre lors de collisions. Ces molécules se seraient alors retrouvées dans un environnement physico-chimique ayant favorisé la mise en place d'une chimie prébiotique débouchant sur l'émergence du vivant.

### Perspectives : confirmer l'origine extraterrestre des briques élémentaires du vivant par des analyses d'échantillons collectés dans l'espace

Les études sur l'origine extraterrestre des briques de la vie se sont construites sur la formation, la détection *in situ* et *ex situ*, ainsi que les simulations dans des laboratoires d'astrochimie de molécules prébiotiques simples. Aujourd'hui, et notamment grâce à l'évolution des outils d'analyse et de modélisation de haute performance, il devient possible de caractériser des quantités infimes dans des échantillons extraterrestres comme des météorites ou les échantillons prélevés sur des astéroïdes. La sonde Hayabusa 2, lancée par l'agence spatiale japonaise JAXA, a récemment réalisé une manœuvre d'une grande complexité pour aller au contact de l'astéroïde Ryugu et prélever de la matière datant de 4,5 milliards d'années ! Les responsables de la mission espèrent avoir collecté environ 100 milligrammes de ce matériau précieux. Le retour sur Terre de ces échantillons est prévu pour décembre 2020. Leur analyse par des techniques nettement plus élaborées et précises que celles embarquées sur les sondes spatiales (e.g. Stardust et/ou Rosetta) apportera des réponses aux grandes questions scientifiques telles que la formation de notre système solaire, sa composition chimique, et les conséquences du bombardement météoritique à la fin de la période d'accrétion.

Grâce au soutien de l'Europe, du CNRS et du CNES, notre laboratoire développe des protocoles analytiques innovants basés sur la chromatographie bidimensionnelle en phase gazeuse pour répondre aux appels d'offres d'analyse des échantillons originaux des missions spatiales en cours et à venir très prochainement. Ces méthodes permettent la quantification au niveau de la picomole pour des sucres et de la femtomole pour des acides aminés. Notre expertise dans ces méthodes d'identification et de quantification nous permettra de répondre, en partie, aux questions de l'origine des briques essentielles à la vie. Nos développements spectroscopiques apporteront quant à eux des réponses sur les causes de leur caractère asymétrique qui est probablement l'un des marqueurs les plus fondamentaux du scénario brièvement décrit ici.

Les auteurs remercient tous les collaborateurs ayant participé aux travaux et discussions décrits dans cet article – Laurent Nahon (synchrotron SOLEIL), Søren V. Hoffmann (synchrotron ISA, Danemark) et Grégoire Danger (Université Aix-Marseille) –, ainsi que les financeurs des projets présentés – le Conseil européen de la recherche (ERC StG 804144), l'Agence spatiale française (CNES), l'Agence nationale de la recherche (ANR) pour UCA<sup>JEDI</sup> [ANR-15-IDEX-01], [ANR-18-CE29-0004-01] et le Programme National de Physique Chimie du Milieu Interstellaire (CNRS-PCMI).

- [1] García A.D., Meinert C., Sugahara H., Jones N.C., Hoffmann S.V., Meierhenrich U.J., The astrophysical formation of asymmetric molecules and the emergence of a chiral bias, *Life*, **2019**, 9, p. 29.
- [2] Bailey J. et al., Circular polarization in star-formation regions: implications for biomolecular homochirality, *Science*, **1998**, 281, p. 672.
- [3] Kwon J. et al., Near-infrared circular polarization of NGC 6334-V, *Astrophys. J. Lett.*, **2013**, 765, p. L6.
- [4] Kwon J. et al., Near-infrared polarimetry of the outflow source AFGL 6366S: detection of circular polarization, *Astrophys. J.*, **2018**, 156, p. 1.
- [5] Cronin J.R., Pizzarello S., Enantiomeric excesses in meteoritic amino acids, *Science*, **1997**, 275, p. 951.
- [6] Glavin D.P., Dworkin J.P., Enrichment of the amino acid L-isovaline by aqueous alteration on CI and CM meteorite parent bodies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2009**, 106, p. 5487.
- [7] Le Sergeant d'Hendecourt L., Modica P., Meinert C., Nahon L., Meierhenrich U., Interstellar ices: a possible scenario for symmetry breaking of extraterrestrial chiral organic molecules of prebiotic interest, *J. of Interd. Method. and Issues in Science*, **2019**, arxiv.org/abs/1902.04575.
- [8] Inoue Y., Ramamurthy V., *Chiral photochemistry, molecular and supramolecular photochemistry*, Marcel Dekker, **2004**.
- [9] Kuhn W., Braun E., Photochemische Erzeugung optisch aktiver Stoffe, *Naturwissenschaften*, **1929**, 17, p. 227.
- [10] Meierhenrich U.J., Nahon L., Alcaraz C., Bredehöft J.H., Hoffmann S.V., Barbier B., Brack A., Asymmetric vacuum UV photolysis of the amino acid leucine in the solid state, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, p. 5630.
- [11] Meierhenrich U.J., Filippi J.-J., Meinert C., Bredehöft J.H., Takahashi J., Nahon L., Jones N.C., Hoffmann S.V., Circular dichroism of amino acids in the vacuum-ultraviolet region, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, p. 7799.
- [12] Meinert C. et al., Anisotropy spectra of amino acids, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, p. 4484.
- [13] Meinert C., Hoffmann S.V., Cassam-Chenai P., Evans A.C., Giri C., Nahon L., Meierhenrich U.J., Photonenergy-controlled symmetry breaking with circularly polarized light, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, p. 210.
- [14] Berzelius J.J., Ueber Meteorsteine, *Ann. Phys. Chem.*, **1834**, 109, p. 113.
- [15] Wöhler F., Die organische Substanz im Meteorsteine von Kaba, *Sitzber. Akad. Wiss. Wien, Math. Naturw. Kl.*, **1859**, 109, p. 349.
- [16] Kvenvolden K. et al., Evidence for extraterrestrial amino-acids and hydrocarbons in the Murchison meteorite, *Nature*, **1970**, 228, p. 923.
- [17] Kvenvolden K.A., Lawless J.G., Ponnampereuma C., Nonprotein amino acids in the Murchison meteorite, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1971**, 68, p. 486.
- [18] Lawless J.G., Kvenvolden K.A., Peterson E., Ponnampereuma C., Moore C., Amino acids indigenous to the Murray meteorite, *Science*, **1971**, 173, p. 626.
- [19] Myrgorodska I., Meinert C., Martins Z., Le Sergeant d'Hendecourt L., Meierhenrich U.J., Molecular chirality in meteorites and interstellar ices, and the chirality experiment on board the ESA cometary Rosetta mission, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, p. 1402.
- [20] Cronin J.R., Pizzarello S., Amino acid enantiomer excesses in meteorites: origin and significance, *Adv. Space Res.*, **1999**, 23, p. 293.
- [21] Pizzarello S., Cronin J.R., Non-racemic amino acids in the Murray and Murchison meteorites, *Geochim. Cosmochim. Acta*, **2000**, 64, p. 329.
- [22] Kaplan I.R., Degens E.T., Reuter J.H., Organic compounds in stony meteorites, *Geochim. Cosmochim. Acta*, **1963**, 27, p. 805.
- [23] Cooper G., Rios A.C., Nuevo M., Monosaccharides and their derivatives in carbonaceous meteorites: a scenario for their synthesis and onset of enantiomeric excesses, *Life*, **2018**, 8, p. 36.
- [24] Mayo Greenberg J., Chirality in interstellar dust and in comets: life from dead stars, *AIP Conf. Proc.*, **1996**, 379, p. 185.
- [25] Ghiavassa T., Borget F., Aycard J.-P., Dartois E., Le Sergeant d'Hendecourt L., La chimie des glaces interstellaires : à la recherche des molécules du vivant ?, *L'Act. Chim.*, **2005**, 283, p. 12.
- [26] Bernstein M.P., Dworkin J.P., Sandford S.A., Cooper G.W., Allamandola L.J., Racemic amino acids from the ultraviolet photolysis of interstellar ice analogues, *Nature*, **2002**, 416, p. 401.
- [27] Muñoz Caro G.M., Meierhenrich U.J., Schutte W.A., Barbier B., Arcones Segovia A., Rosenbauer H., Thiemann W.H.-P., Brack A., Greenberg J.M., Amino acids from ultraviolet irradiation of interstellar ice analogues, *Nature*, **2002**, 416, p. 403.
- [28] Altwegg K. et al., Prebiotic chemicals – amino acid and phosphorus – in the coma of comet 67P/Churyumov-Gerasimenko, *Sci. Adv.*, **2016**, 2, p. e1600285.
- [29] de Marcellis P., Meinert C., Myrgorodska I., Nahon L., Buhse T., Le Sergeant d'Hendecourt L., Meierhenrich U.J., Aldehydes and sugars from evolved precometary ice analogs: importance of ices in astrochemical and prebiotic evolution, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2015**, 112, p. 965.

- [30] Powner M.W., Gerland B., Sutherland J.D., Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotically plausible conditions, *Nature*, **2009**, 459, p. 239.
- [31] Meinert C. *et al.*, Ribose and related sugars from ultraviolet irradiation of interstellar ice analogs, *Science*, **2016**, 352, p. 208.
- [32] Nuevo M., Cooper G., Sandford S.A., Deoxyribose and deoxysugar derivatives from photoprocessed astrophysical ice analogues and comparison to meteorites, *Nat. Commun.*, **2018**, 9, p. 5276.
- [33] Agúndez M., Cernicharo J., Decin L., Encrenaz P., Teyssier D., Confirmation of circumstellar phosphine, *Astrophys. J. Lett.*, **2014**, 790, p. L27.
- [34] Turner A.M. *et al.*, An interstellar synthesis of phosphorus oxoacids, *Nat. Commun.*, **2018**, 9, p. 3851.
- [35] de Marcellus P., Meinert C. *et al.*, Non-racemic amino acid production by ultraviolet irradiation of achiral interstellar ice analogs with circularly polarized light, *Astrophys. J. Lett.*, **2011**, 727, p. L27.
- [36] Modica P., Meinert C., de Marcellus P., Nahon L., Meierhenrich U.J., Le Sergeant d'Hendecourt L., Enantiomeric excesses induced in amino acids by ultraviolet circularly polarized light irradiation of extraterrestrial ice analogs: a possible source of asymmetry for prebiotic chemistry, *Astrophys. J. Lett.*, **2014**, 788, p. 79.

**Adrien D. GARCIA**, doctorant, **Jérémie TOPIN**, maître de conférences, **Raphaël L. PEPINO**, doctorant, **Uwe J. MEIERHENRICH**, professeur, et **Cornelia MEINERT\***, chargée de recherche au CNRS, Institut de Chimie de Nice, Université Côte d'Azur, CNRS, UMR 7272.

**Louis LE SERGEANT D'HENDECOURT**, directeur de recherche au CNRS, Laboratoire de Physique des Interactions Ioniques et Moléculaires, Aix-Marseille Université, CNRS, UMR 7345.

**Cornelia Meinert a reçu la Médaille de bronze du CNRS en 2018.**

\*Courriel : [Cornelia.Meinert@univ-cotedazur.fr](mailto:Cornelia.Meinert@univ-cotedazur.fr)

© John PUSCEDU/CNRS Photothèque.



**Cornelia Meinert**

## Dernière parution de la collection **CHIMIE ET...**

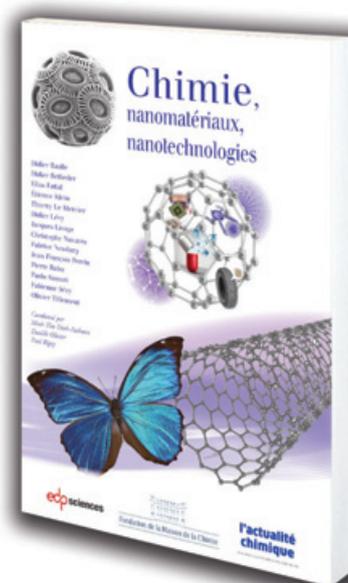
### Chimie, nanomatériaux, nanotechnologies

Coordination éditoriale par M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier et P. Rigny

On rencontre les nanotechnologies partout : dans nos smartphones, les nouveaux médicaments, l'alimentation ou les cosmétiques, dans les nouveaux matériaux pour le bâtiment, l'automobile ou l'énergie... Ils intriguent, ils inquiètent, ils enthousiasment, mais que sont-ils ?

Cet ouvrage reprend les exposés d'experts de l'industrie et des laboratoires qui font comprendre les propriétés étonnantes et prometteuses des nanomatériaux. Le thème coordinateur de ces exposés est l'utilisation de la chimie dans tous ses aspects – organique ou supramoléculaire pour la nanomédecine, inorganique ou polymère pour la nanoélectronique –, sa puissance d'innovation et son rôle clé pour mettre à notre disposition cette spectaculaire richesse de propriétés.

Les questions sur la sécurité des nanomatériaux ne sont pas absentes : on voit le soin qui est déployé dans les laboratoires pour qu'ils soient caractérisés et pour mesurer les risques potentiels évalués. L'ambiguïté première (les nanomatériaux sont-ils utiles ? Ou dangereux ?) nous confronte à nous-mêmes : sommes-nous pour le progrès ? Ou sommes-nous en face d'innovations au simple but de développer la consommation ? De quoi apprendre le nouveau monde technologique et réfléchir !



ISBN : 978-2-7598-2376-5  
240 pages couleur  
Prix : 25 € TTC

Commandez en ligne sur [laboutique.edpsciences.fr](http://laboutique.edpsciences.fr)

**edp sciences**

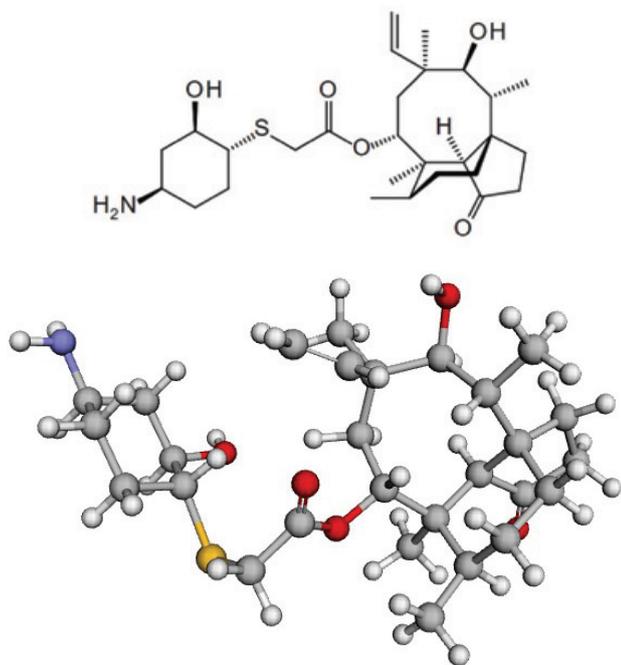
### Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

#### Bilan des approbations FDA de juillet et août 2019

Au cours de ces deux mois, douze nouvelles petites molécules ont été approuvées (voir *tableau*), alors qu'aucune nouvelle molécule biologique ne l'a été.

Parmi les douze principes actifs de cette liste, on notera qu'il y a deux agents anti-infectieux : le lefamulin (antibactérien) et le pretomanid (antituberculeux). Dans les années 1980-1990, l'abandon de la recherche dans le domaine des anti-infectieux et le développement de souches résistantes avaient conduit à l'appauvrissement de l'arsenal anti-infectieux. Ces deux approbations montrent que les efforts de recherche, relancés au début des années 2000, commencent à porter leurs fruits.

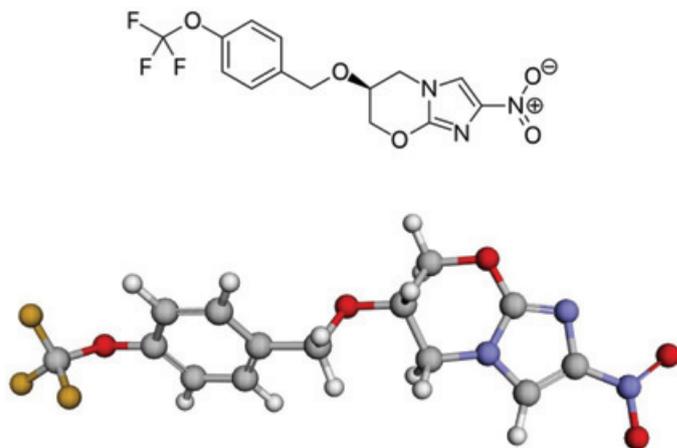
Le **lefamulin\*** est un dérivé hémisynthétique de la pleuromutilline, un antibactérien produit par un champignon. C'est la première molécule de cette famille démontrant une activité systémique chez l'homme par voie orale et injectable. Elle agit au niveau du ribosome par inhibition de la synthèse protéique et est active sur les bactéries à Gram-positif résistantes à d'autres classes d'antibactériens, notamment sur les staphylocoques dorés résistants à la méticilline (MRSA).



Structure du lefamulin (représentation 3D issue du site Drugbank [www.drugbank.ca/structures/small\\_molecule\\_drugs/DB12825](http://www.drugbank.ca/structures/small_molecule_drugs/DB12825)).

Le **pretomanid\*\*** a été développé par TB Alliance, une organisation américaine à but non lucratif qui coordonne les efforts de recherche des secteurs publics, académiques, privés et philanthropiques dans le domaine des antituberculeux. C'est

la première organisation à but non lucratif à développer et enregistrer un médicament antituberculeux.



Structure du pretomanid (représentation 3D issue du site Drugbank [www.drugbank.ca/structures/small\\_molecule\\_drugs/DB05154](http://www.drugbank.ca/structures/small_molecule_drugs/DB05154)).

#### Petites molécules approuvées

Principe actif	Compagnie	Indication
Pexidartinib	Daiichi Sankyo Inc.	Prolifération anormale de la membrane synoviale (SVN)
Pitolisant	Harmony	Narcolepsie
Pretomanid	TB Alliance	Tuberculose multirésistante
Entrectinib	Genentech Inc.	Cancer du poumon non à petites cellules métastasé
Upadacitinib	Abbvie Inc.	Arthrite rhumatoïde, maladie de Crohn
Fedratinib	Impact	Splénomégalie myéloïde
Lefamulin	Nabriva	Infections à bactéries Gram-positif résistantes
Gallium Dotatoc Ga-68	UIHC PET Imaging	Imagerie médicale
Istradefylline	Kyowa Kirin	Maladie de Parkinson
Selinexor	Karyopharm Theraps	Myélome multiple résistant
Ferric maltol	Shield Tx	Déficience en fer
Darolutamide	Bayer Healthcare	Cancer de la prostate

\* N° CAS : 1061337-51-6; nom IUPAC : (1S,2R,3S,4S,6R,7R,8R,14R)-4-ethenyl-3-hydroxy-2,4,7,14-tetraméthyl-9-oxotricyclo[5.4.3.0<sup>1,8</sup>]tétradécan-6-yl 2-[[[(1R,2R,4R)-4-amino-2-hydroxycyclohexyl]sulfonyl]acétate.

\*\* N° CAS : 187235-37-6; nom IUPAC : (6S)-2-nitro-6-[[4-(trifluorométhoxy)phényl]méthoxy]-5H,6H,7H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazine.

# Nouvelles substances actives phytopharmaceutiques

## Retraits

En juin, l'ANSES a fait état du retrait d'AMM de produits à base de quinoxyfène, de flurtamone et de propiconazole dont les inscriptions sur la liste européenne n'avaient pas été renouvelées en 2018. Le *Bulletin* du mois de juillet annonce le retrait d'AMM en novembre prochain des produits à base de chlorothalonil pour la même raison.

Le renouvellement d'inscription sur la liste européenne du diméthoate dont les produits ne sont pas autorisés en France depuis 2016 vient d'être refusé.

Des retraits d'AMM de produits à usages professionnels sont prononcés : ils concernent un insecticide à base de pyréthrinés et butoxyde de pipéronyl, douze herbicides à base de bentazone, dont quatre dans lesquels cette substance est associée au dicamba et une dans lequel elle est associée au bifénox.

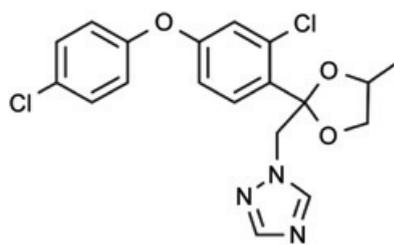
## Approbations récentes

Des AMM sont accordées à treize produits à usages professionnels : un régulateur de croissance à base de prohexadione-calcium réservé aux zones non agricoles ; un adjuvant fongicide à base d'esters méthyliques d'acides gras C16-C18 et C18 insaturés (pour plantes à parfum et aromatiques) ; cinq fongicides respectivement à base de difénoconazole (utilisable sur toutes cultures), de fluxapyroxad associé au difénoconazole (en cultures légumières), et pour les trois autres, d'acide phosphoreux (viticulture et arboriculture) ; un acaricide insecticide à base de maltodextrine ; deux insecticides à base de pyrimicarbe et tau-fluvalinate (grandes cultures, arboriculture et cultures légumières) ; trois herbicides pour grandes cultures respectivement à base de flufénacet, de dicamba associé au nicosulfuron, et d'aminopyralide associé au cloquinticetmexyl et à l'halauxifène-méthyl.

À celles-ci s'ajoutent huit modifications d'AMM (renouvellement, extension ou retrait d'usage, modification des conditions d'emploi, réexamen après réinscription sur liste européenne) qui se rapportent à cinq fongicides, respectivement à base de soufre, cymoxanil, fludioxonil et pyriofénone (2), un insecticide à base de tau-fluvalinate associé au pirimicarbe, et deux herbicides respectivement à base de metsulfuron-méthyl et prosulfocarbe.

Pour usages amateurs, on ne relève qu'un nouvel insecticide et un nouveau fongicide pour cultures ornementales, respectivement à base de pyréthrinés associés à l'azadirachtine A, et d'acide phosphoreux.

Nous présentons ce mois-ci la formule du **difénoconazole\*** (quatre stéréoisomères), largement représenté dans les fongicides récemment autorisés, qui appartient à la famille des triazoles. Découvert par Ciba-Geigy (fusionné aujourd'hui *via* Novartis dans Syngenta), ce fongicide systémique, sans toxicité reconnue pour les oiseaux et les abeilles, a une action curative et préventive à large spectre d'activité contre les maladies foliaires. Il agit comme inhibiteur de déméthylation dans la biosynthèse des stérols.



Formule du difénoconazole.

\* N° CAS : 119446-68-3 ; nom IUPAC : 3-chloro-4-[(2*RS*,4*RS*;2*RS*,4*SR*)-4-méthyl-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-phényl 4-chlorophényl ether ; en français : oxyde de 3-chloro-4-[(2*RS*,4*RS*;2*RS*,4*SR*)-4-méthyl-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-2-yl] phényle de 4-chlorophényle.

Évaluation : [https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/avis\\_exma\\_difcor\\_250\\_ec\\_cle83e337.pdf](https://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/avis_exma_difcor_250_ec_cle83e337.pdf)

Cette rubrique est coordonnée et alimentée par **Josette FOURNIER**, qui a présidé de 2007 à 2010 le comité d'orientation et de prospective scientifique de l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP) ([josette.fournier4@orange.fr](mailto:josette.fournier4@orange.fr)), et **Jean-Marc PARIS**, ancien directeur de recherche pharmaceutique dans le groupe Rhône-Poulenc et ancien directeur scientifique de la chimie organique et biotechnologies de Rhodia ([jeanmarc.paris@free.fr](mailto:jeanmarc.paris@free.fr)).



Retrouvez-nous en ligne !  
**lactualitechimique.org**  
Archives, actus, photothèque...

## Le dandelion : une alternative à l'hévéa pour le caoutchouc naturel

**Résumé** Devant les menaces qui pèsent sur la production de caoutchouc naturel, une alternative possible est la culture du dandelion, une plante qui contient des quantités significatives de caoutchouc naturel dans sa racine. Toutefois, pour que cela soit économiquement viable, il est nécessaire de faire appel à une culture hydroponique en trois dimensions, sous serre ou en bâtiment fermé, en utilisant des graines optimisées, rendant ainsi possible plusieurs récoltes de racines sur une même plante. Le procédé de récupération du caoutchouc naturel et des autres produits valorisables (inuline, sucres, lignocellulose) est également un point important. Des résultats prometteurs ont déjà été obtenus en 2018 avec des graines cultivées sous serre aux Pays-Bas, résultats qu'il sera nécessaire de confirmer dans une expérimentation pilote.

**Mots-clés** Dandelion, caoutchouc naturel, culture 3D hydroponique, extraction, inuline, sucres.

**Abstract** **The dandelion: an alternative for natural rubber**

In the face of natural rubber supply risks, a possible alternative is the cultivation of dandelion, a plant whose roots contain significant amounts of natural rubber. On the other hand, to achieve a significant economic interest, it is necessary to use a hydroponic culture in three dimensions in greenhouse or closed building, with optimized seeds linked to a crop allowing several roots harvests from the same plant. Another important point will be the process for recovering the natural rubber and other valuable dandelion components (inulin, sugars, lignocellulose). Promising results have already been obtained in 2018 in Netherlands in greenhouse, which will need to be confirmed in a pilot experiment.

**Keywords** Dandelion, natural rubber, 3D hydroponic culture, extraction, inulin, sugars.

### Pourquoi chercher une alternative à l'hévéa ?

Le caoutchouc naturel est un produit stratégique, indispensable pour la fabrication d'un grand nombre de produits (produits d'hygiène, systèmes amortissants...). Il est particulièrement irremplaçable dans la fabrication des pneumatiques qui utilisent plus de 70 % de la production mondiale.

Ce caoutchouc naturel est issu d'un arbre, *Hevea brasiliensis*, dont la culture nécessite un climat très particulier, chaud et humide. À cause de ces contraintes, 88 % de la production provient de l'Asie du Sud-Est (Thaïlande, Indonésie, Vietnam...), et le reste d'Afrique et d'Amérique du Sud. Historiquement, le caoutchouc naturel est originaire du Brésil, d'où le nom de l'arbre, mais les plantations brésiliennes ont été décimées par le *Microcyclus ulei*, un champignon phytopathogène, avec pour résultat la quasi-disparition des hévéas et donc de la production de caoutchouc naturel au Brésil.

La production de caoutchouc naturel a été de 13 960 000 t en 2018 [1], en hausse de 4,7 % sur celle de 2017, mais en déficit de 57 000 t par rapport à la demande, en hausse de 5,2 %. Le besoin en caoutchouc naturel reste en croissance. On peut penser que l'utilisation de variétés plus performantes permettra à long terme d'augmenter la production à surface plantée constante. Néanmoins, des menaces économiques (concurrence avec le palmier à huile), climatiques, biologiques (*Microcyclus ulei*), voire d'instabilité politique, ont conduit la Communauté européenne à classer ce produit comme « critical raw material ». Les États-Unis, sous l'égide du « Department of Defense », ont pris la même décision.

### Quelles alternatives pour remplacer le caoutchouc naturel ?

Suite à notre demande, une étude conduite par un groupe d'étudiants d'IFPEN a examiné quatre alternatives [2] : deux

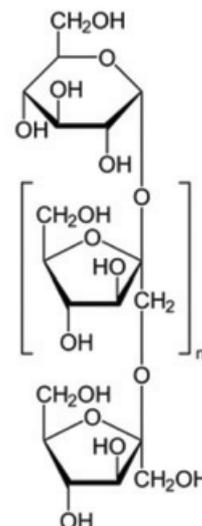
prenant en compte des plantes laticifères et deux portant sur le polyisoprène synthétique, dont l'une avec de l'isoprène d'origine végétale et l'autre avec de l'isoprène d'origine pétrolière. Il avait bien été précisé qu'une taille raisonnable de l'unité de production était de l'ordre de 100 000 t/an, une production de niche inférieure étant peu représentative pour évaluer le marché.

Deux voies se sont avérées intéressantes : le polyisoprène synthétique à partir d'isoprène biosourcé, et le dandelion (voir encadré). La première voie fait l'objet d'études conduites par les principaux fabricants de pneumatiques mondiaux. La poursuite de notre étude, réalisée simultanément par des étudiants d'IFPEN et de l'Université d'Akron (Ohio, E.-U.), a donc porté sur le dandelion dans un mode de culture particulier, qui n'est pas utilisable pour le guayule, une plante originaire du Mexique. Il est à noter que le dandelion et le guayule ont fait l'objet d'études intensives aux États-Unis avant et pendant la Seconde Guerre mondiale. Un livre rapporte les études réalisées, avec Thomas Edison, Henri Ford et Harvey Firestone parmi les principaux contributeurs [3]. Les études sur ces plantes se sont poursuivies aux États-Unis et en Europe. À titre d'exemple, deux projets européens récents, EU-PEARLS [4] et DRIVE4EU [5], ont été réalisés dans ce domaine. Dans ces projets, la culture a été faite en pleine terre avec de faibles rendements à l'hectare, comme mentionné ci-après.

### Un nouveau paradigme, la culture hydroponique 3D

De nombreuses études ont été menées pour cultiver du dandelion de manière classique en culture pleine terre sur une année. Suivant les données, on obtient de l'ordre de 0,2 tonne par an de caoutchouc à l'hectare. Il faudrait donc cultiver 500 000 hectares pour obtenir 100 000 t de caoutchouc, ce qui est difficilement envisageable tant du point de vue économique qu'écologique (transports).

## Le dandelion



De gauche à droite : un dandelion ; une racine de dandelion exceptionnelle de 40 cm de long et 310 g (30 g en poids sec) après 18 semaines de croissance (avec l'aimable autorisation du Dr Katrina Cornish et de l'Ohio State University) ; formule de l'inuline.

Le dandelion est une plante de la famille des pissenlits dont le nom scientifique est *Taraxacum kok-saghyz*. Cette plante est originaire du Kazakhstan mais il existe des *Taraxacum* d'origines géographiques diverses. La forme des feuilles présente des découpures acérées comme des dents, d'où le nom français « dent-de-lion », anglicisé en dandelion.

Dans le dandelion, le latex de caoutchouc naturel se trouve essentiellement dans la racine qui peut atteindre des tailles importantes. Outre le caoutchouc naturel, la racine contient :

- de l'inuline, un polysaccharide sur base fructose qui est un produit de plus en plus largement utilisé dans l'industrie agroalimentaire ; le degré de polymérisation est compris entre 2 et 60 unités monomères [6] ;
- des sucres (essentiellement du fructose) qui peuvent être largement valorisés comme molécules de base pour la chimie et également pour la fabrication de bioéthanol ; la forte teneur en fructose de ces sucres permet un accès facile aux cycles furaniques et par exemple au monomère utilisé pour la synthèse du polymère PEF (polyéthylène furanoate) ;

- des dérivés lignocellulosiques ;
- enfin la partie plante proprement dite, qui peut être utilisée dans l'alimentation animale.

La racine de dandelion fraîchement récoltée contient de 85 à 90 % d'eau. La composition de la racine sèche fera l'objet d'études ultérieures pour une optimisation.

À titre d'exemple, la composition d'une racine sèche contenant 10 % de caoutchouc naturel est donnée ci-dessous (pour les méthodes de quantification, voir [7-8]) :

Nature du produit	Pourcentage (%)
Eau	10
Caoutchouc naturel	10
Inuline	25
Sucres (> 90 % fructose)	25
Lignocellulose	30

La culture hydroponique, dont le procédé a été développé pour d'autres cultures, est une culture originale sur plusieurs niveaux en serre ou en bâtiment fermé. Elle permet d'avoir directement accès aux racines propres – donc sans besoin de les laver – et de les couper sans enlever la plante. Plusieurs récoltes de racines sont ainsi possibles dans une même année, sachant qu'une racine peut repousser en deux mois (figure 1).

Les points-clés pour le rendement en caoutchouc naturel et autres sous-produits sont :

- Le contenu en caoutchouc naturel dans la racine sèche : les meilleurs résultats obtenus par le département d'agriculture de l'Ohio en culture traditionnelle atteignent 22,8 % par rapport au poids de la racine sèche ; des études sont en cours pour augmenter ce taux. De même, des essais réalisés en Europe dans le cadre du projet DRIVE4EU ont permis, toujours en culture traditionnelle, d'atteindre 15 à 16 %. Des perspectives d'amélioration sont envisageables.

- Le poids de la racine : en culture traditionnelle et en culture hydroponique, des résultats de 300 g en racine brute (non séchée) ont été obtenus.

- Le contenu en eau de la racine : typiquement, des valeurs de l'ordre de 85 à 90 % sont classiques.

- La densité de plantes au m<sup>2</sup> : il semble que cent plantes au m<sup>2</sup> soit tout à fait réaliste.

- Le temps de croissance des racines : des essais réalisés avec la firme néerlandaise Van der Hoeven ont montré que des racines de 200 à 300 g étaient générées en deux mois en culture hydroponique sous serre.

- Le nombre de récoltes successives de racines générées par une seule plante, avant dégénérescence de la plante, sachant qu'à chaque récolte 75 % de la racine sont coupés. Des résultats américains montreraient la possibilité de six récoltes par an. Nos propres essais ont montré qu'une nouvelle repousse était encore possible après trois récoltes.



Figure 1 - Exemples de cultures hydroponiques 3D : ferme verticale VertiCrop™ (à gauche) et Aerofarms (en haut à droite), culture de tomates dans l'éco-serre des Grands Lacs (Landes) avec le ModulAir fabriqué par Van der Hoven.

- Le nombre de niveaux dans la serre ou dans le bâtiment fermé : des discussions avec des spécialistes et des systèmes actuellement en place aux États-Unis pour la production de laitues nous laissent penser qu'au moins douze étages semblent réalistes en bâtiment fermé. Certaines études se basent même sur trente niveaux [9]. Il est évident qu'un grand nombre de paramètres de culture conditionnent l'obtention des données mentionnées ci-dessus : température, taux d'humidité, quantité de CO<sub>2</sub>, éclairage par LED (en particulier longueur d'onde)...

L'automatisation de la récolte devra aussi être envisagée. De nombreuses actions sur d'autres cultures sont déjà développées en France et dans le monde, mais aucune spécifiquement sur le dandelion qui doit cependant se prêter facilement à cette automatisation (coupure de racines apparentes).

Compte tenu de ces données, les résultats que l'on peut espérer sont présentés dans le *tableau I*. L'objectif poursuivi est de construire une unité de taille significative pour vérifier la simultanéité des valeurs mentionnées dans ce tableau. Nos prochaines études porteront sur l'évaluation de la quantité de caoutchouc naturel en fonction du temps de culture, ainsi que sur la macrostructure du dit caoutchouc naturel.

### L'extraction du caoutchouc naturel et des autres produits

De nombreuses études ont été conduites pour extraire le caoutchouc naturel et les dérivés sucrés et ont donné lieu à un certain nombre de brevets (voir par exemple [10-12]). Ces brevets sont souvent bien dimensionnés pour traiter des quantités relativement faibles. Les conditions de procédé décrites

Tableau I - Comparaison des données de culture de l'hévéa et du dandelion (les valeurs indiquées, issues de mesures réalisées par le CIRAD et le département d'agriculture de l'Ohio, sont des valeurs obtenues une par une et non issues d'une seule culture 3D).

Culture	Hévéa	Dandelion en 2D	Dandelion en 3D
Poids de la racine		20 g	300 g
Teneur en eau		90 %	85 %
Teneur en caoutchouc		10 %	20 %
Densité de plantes au m <sup>2</sup>		100	100
Temps de repousse de la racine		1 an	2 mois
Nombre de récoltes par an		1	6
Nombre de niveaux dans le bâtiment		1	12
Poids en caoutchouc sec en kg/m <sup>2</sup> par an		0,02	65
Productivité en tonne à l'hectare	1,5 à 3	0,2	650

(temps, température, taille du matériel...) ne sont pas extrapolables pour une unité de 100 00 t/an comme ce qui est prévu dans l'étude.

Dans un des procédés utilisables pour le traitement des racines de dandelion (voir schéma en *annexe\**), les étapes majeures sont tout d'abord une première séparation qui consiste après séchage et broyage des racines en une extraction à l'eau chaude, puis une récupération en solution aqueuse de l'inuline et des sucres pour enfin obtenir un résidu

solide qui contient essentiellement le caoutchouc avec les dérivés lignocellulosiques.

Concernant la phase aqueuse, différentes voies permettent de séparer l'inuline des sucres. Il est nécessaire de purifier l'inuline pour atteindre un produit propre à des applications alimentaires. Quant aux sucres, comme mentionné plus haut, ils sont constitués en majorité de fructose, dont la transformation en bioéthanol et en molécules de base pour l'industrie chimique est bien connue. Le fructose se prête particulièrement à la transformation en acide 2-5 furane dicarboxylique (voir le procédé en *annexe\**).

L'acide 2-5 furane dicarboxylique peut être polymérisé avec l'éthylène glycol pour donner le PEF (polyéthylène furanoate), qui est considéré comme un substitut biosourcé du PET avec des propriétés d'imperméabilité améliorées pour des applications emballage et une température de mise en œuvre de 40 °C inférieure à celle du PET.

Le traitement de la partie solide est plus délicat. Des digestions enzymatiques de la partie lignocellulosique sont peu compatibles avec les quantités à traiter du fait des temps de réaction (plusieurs jours). Différentes voies tant physiques (flottation) que chimiques (extraction) ont été expérimentées mais méritent d'être approfondies.

Un point particulier doit être soigneusement examiné : le caoutchouc naturel d'hévéa possède des propriétés très originales et il est important de vérifier que le caoutchouc de dandelion les possède également. En particulier, le caoutchouc naturel d'hévéa possède des propriétés inégalables de cristallisation sous tension dues à des masses moléculaires élevées et à la présence de non-caoutchouc (dérivés protéiniques spécialement). Les études ont montré que la masse moléculaire du caoutchouc naturel de dandelion est du même ordre que celle du caoutchouc naturel d'hévéa (supérieure à celle du polyisoprène de synthèse) et que le dandelion contient une certaine quantité de non-caoutchouc, dont la récupération devra être prise en compte dans les études à réaliser.

Enfin, nous avons cité ici les principaux constituants des racines de dandelion. D'autres produits sont présents en très faible quantité (produits minéraux, aminoacides, acides gras...), qu'il faudra d'une manière ou d'une autre séparer et traiter.

## Les aspects économiques

Une étude récente réalisée par un groupe d'étudiants de d'IFPEN a permis une première évaluation des investissements et des coûts de fonctionnement, à la fois pour la partie agriculture et l'extraction [13]. Nous avons introduit ces valeurs dans le modèle économique bâti pour tester l'impact financier des différents paramètres-clés du projet. Les résultats ont montré que le projet pouvait être financièrement viable sous ces conditions.

Ces aspects rentabilité sont éminemment fonction des prix de marché pour les produits obtenus : caoutchouc naturel, inuline, fructose...

Compte tenu des incertitudes liées aux marchés et de paramètres qui seront mieux précisés dans des études ultérieures (en particulier les procédés de récupération), nous ne rentrerons pas plus dans le détail des résultats. Notre étude n'avait d'autre but que de vérifier que nous n'allions pas vers des impossibilités en termes de retour en investissement, ce qui est le cas.

## Des raisons d'être confiants

Compte tenu des menaces qui pourraient se présenter pour l'approvisionnement en caoutchouc naturel d'hévéa, la culture du dandelion pourrait être une alternative très intéressante. De plus, outre le caoutchouc naturel, d'autres produits peuvent s'avérer très intéressants économiquement.

Ce projet est complètement en accord avec les buts définis par les Nations unies pour un développement durable : neuf des dix-sept recommandations sont satisfaites dans le projet dandelion.

Comparativement à un approvisionnement venant essentiellement d'Asie du Sud-Est, la production locale de caoutchouc naturel a un effet environnemental positif du fait de la minimisation des transports. D'autre part, l'utilisation rapide du caoutchouc naturel de production locale évitera l'opération industrielle de plastification, souvent pratiquée chez les utilisateurs.

Cette étude a permis d'ouvrir des voies potentiellement prometteuses. Cette première étape doit être prolongée par une étude pilote tant sur la partie agricole que sur la partie procédé chimique d'extraction, et nous nous sommes engagés dans cette voie. Nous examinons actuellement la possibilité de déposer un projet européen courant 2020 et nous avons pris contact avec un certain nombre d'entreprises et de laboratoires : élaboration de graines, coopératives agricoles, utilisateurs des produits finaux (caoutchouc, inuline, sucres...).

*Les auteurs remercient IFPEN et les quatre équipes d'étudiants qui ont mené les études, le département de l'agriculture de l'Ohio et en particulier Katrina Cornish, l'Université d'Akron pour la participation d'étudiants au projet, la firme Van der Hoeven, fabricant de serres hollandais et en particulier Vincent Kickert pour l'expérimentation de culture sous serres, et le CIRAD pour la caractérisation des produits.*

\* Annexes téléchargeables librement sur [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org), à la page liée à cet article.

[1] [www.anrpc.org](http://www.anrpc.org)

[2] IFPEN, Economic assessment of bio & fossil routes to produce natural rubber or polyisoprene, juin 2016.

[3] *Growing American Rubber: Strategic Plants and the Politics of National Security*, M.R. Finlay (ed.), Rutgers University Press, 2013.

[4] <https://cordis.europa.eu/project/rcn/87956/factsheet/fr>

[5] [www.drive4eu.eu](http://www.drive4eu.eu)

[6] Mensink M.A. et al., Inulin, a flexible oligosaccharide. I: Review of its physicochemical characteristics, *Carbohydr. Polym.*, 2015, 130, p. 405.

[7] Ramirez-Cadavid D.A et al., *Taraxacum kok-saghyz* (TK): compositional analysis of a feedstock for natural rubber and other bioproducts, *Ind. Crop. Prod.*, 2017, 107, p. 624.

[8] Ramirez-Cadavid D.A et al., Simultaneous quantification of rubber, inulin, and resins in *Taraxacum kok-saghyz* (TK) roots by sequential solvent extraction, *Ind. Crop. Prod.*, 2018, 122, p. 647.

[9] [www.whatitcosts.com/vertical-farming-cost-prices](http://www.whatitcosts.com/vertical-farming-cost-prices)

[10] Buranov A.U., Process for recovering rubber from rubber-bearing plants with a gristmill, US 2007/0276112, 23/05/2006, Nath & Associates.

[11] Wade J., Swiger D., Dandelion processes, compositions and products, US 9346924, 06/05/2010, Kultevat LLC.

[12] Yamaguchi H., Tani C., Method for extracting latex, method for cultivating plant of asteraceae family, method for producing pneumatic tire, and method for producing rubber product, Patent 20160237254, 10/09/2019, Sumitomo Rubber Industries Ltd.

[13] IFPEN, A bio-refinery based on the dandelion plant: application of the circular economy concept, 24 juin 2019.

### Claude JANIN,

Retraité consultant, ex-directeur des recherches matériaux chez Michelin.

### Bruno PARY,

Retraité, actuellement « International Fellow of the University of Akron Research Foundation, ex-cadre dirigeant chez ExxonMobil.

\* Courriels : [claude.janin@orange.fr](mailto:claude.janin@orange.fr) ; [pary@skynet.be](mailto:pary@skynet.be)

## Next hundred years: systems thinking to educate about the molecular basis of sustainability

**Abstract** In the context of IUPAC's 2019 centenary celebration in Paris, we look back on how the world has changed over IUPAC's first one hundred years, and then look forward to the complex and rapid ways in which society and the environment are changing as we enter IUPAC's second century. In this article, we discuss why systems thinking will be increasingly important to chemistry and describe the IUPAC Systems Thinking in Chemistry Education (STICE) project, which sets out a framework to reorient chemistry education to more meaningfully equip students and the public to address emerging global challenges.

**Keywords** **Chemistry education, systems thinking, sustainability, IUPAC Centenary.**

**Résumé** **Pour les cent ans à venir : réflexions sur l'enseignement de la chimie et la durabilité**

Dans le cadre de la célébration du centenaire de l'IUPAC à Paris, nous avons regardé comment était le monde à la naissance de cette organisation, puis comment nous pourrions l'imaginer dans cent ans, vus la complexité et la rapidité de l'évolution de la société et l'environnement. L'enseignement de la chimie devra également évoluer, avec une part de plus en plus importante de la pensée systémique. Le projet « IUPAC Systems Thinking in Chemistry Education » (STICE) a pour but d'encadrer la réorientation de cet enseignement afin de mieux outiller les étudiants et le public pour qu'ils puissent faire face aux nouveaux défis mondiaux.

**Mots-clés** **Enseignement de la chimie, pensée systémique, durabilité, IUPAC.**

As the global chemistry community celebrates the 100<sup>th</sup> Anniversary of the establishment of the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), we look back to what the world was like a hundred years ago and then forward to imagine how the world of chemistry and of chemistry education will need to change over the next hundred years.

### What was the world like in 1919, when IUPAC was founded?

The first IUPAC members in 1919 saw transitions that year to remarkable new technologies and processes. This included the invention of both the rotary dial telephone, which converted sound into electrical impulses and the harnessing of electricity through the invention of the electric toaster that controlled the recently discovered Maillard reaction responsible for browning bread. And of particular importance to chemists in 1919, Fritz Haber received a controversial Nobel Prize in chemistry for "turning air into bread". The 1919 Nobel Prize recognized the importance of the Haber-Bosch reaction for converting nitrogen and hydrogen gas into ammonia – creating the fixed nitrogen needed to prevent large scale human starvation in the world. Part of the complexity of that Nobel Prize was Haber's key role in leading the insidious development to use chemical weapons on the battlefield – 1919 witnessed the signing of the Versailles/Paris Peace Treaty, which marked the end of World War I, also called "the Chemists' War."

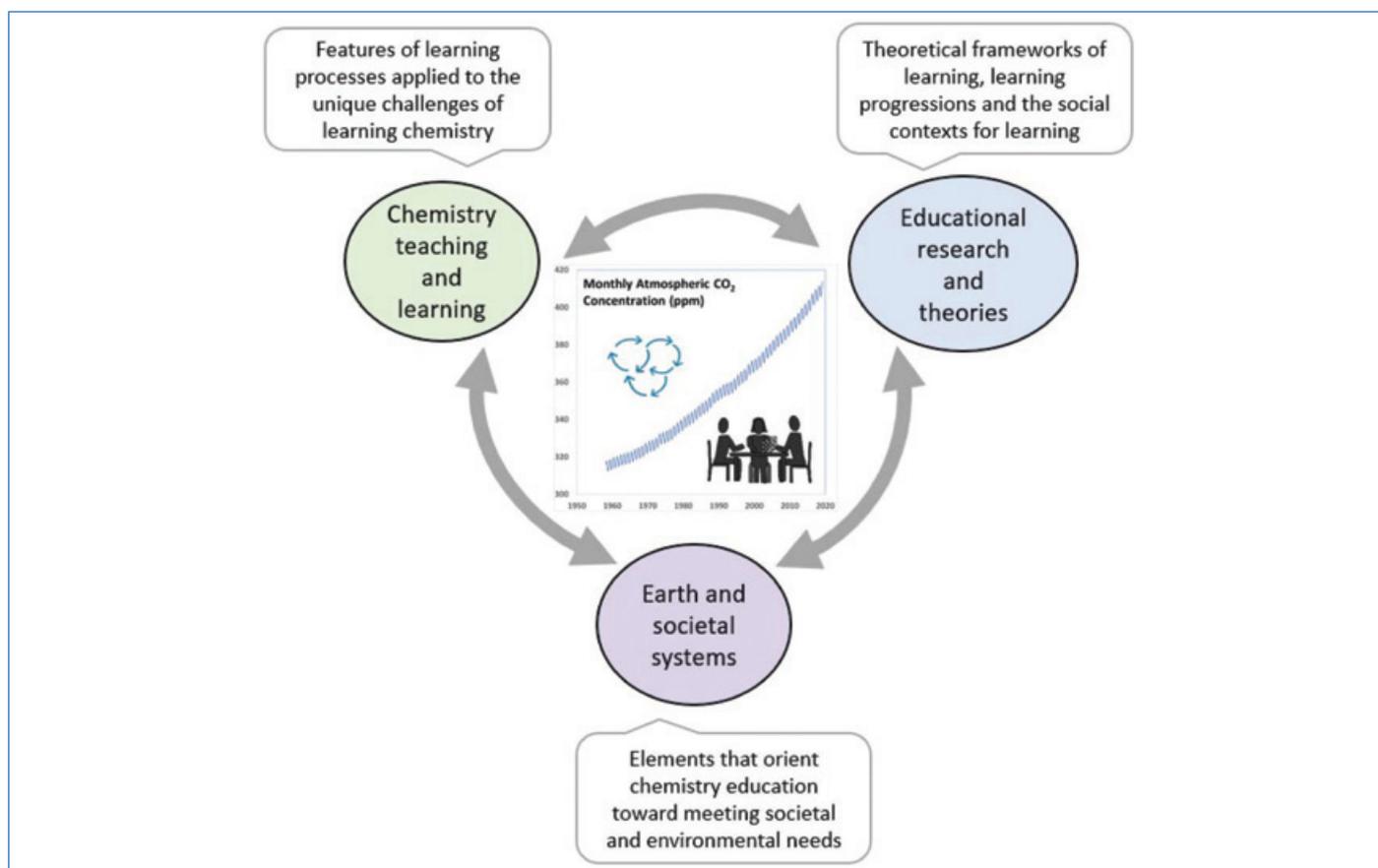
### Can we imagine the world of 2119?

Fast forward one hundred years from our 2019 Paris celebration of IUPAC's Centenary. What transitions will society and our planet have undergone? What role will chemistry have played in understanding challenges and contributing to solutions? Can we imagine what chemists

in 2119, perhaps gathered again in Paris for a world chemistry congress, might say were important ways in which IUPAC worked out its mission over its second hundred years, namely to: "[...] *apply and communicate chemical knowledge for the benefit of humankind and the world*", and "*foster sustainable development, provide a common language for chemistry, and advocate the free exchange of scientific information?*" [1].

### What is the role for chemistry over IUPAC's second hundred years?

It is increasingly evident in 2019 how urgent is the need for chemistry to play a much greater role in sustainable development, and to apply knowledge of chemistry for the benefit of humankind and the world. There is no denying either the rate at which our world has changed during the first hundred years of IUPAC or the severity of the global challenges faced in 2019 by humanity and the environment. Analysis of the "great acceleration" of human activity from the 1950s to present has led to recommendations by the professional association of geologists that the Holocene Epoch, a period of over 10,000 years of stable climate, has been replaced by the Anthropocene Epoch, defined by the human imprint on our planet [2]. Global headlines in the first few months of IUPAC's centenary year have highlighted the crisis of the loss of biodiversity, with over one million species facing extinction [3] and the recorded measurement of 415 ppm of atmospheric carbon dioxide at the Mauna Loa observatory, the highest atmospheric concentration since the evolution of humans [4]. The implications of the climate crisis are evident, with 467 traceable pathways for the impact on human health, water, food, economy, infrastructure and security by multiple climate hazards [5]. Sustainability science, as expressed in global initiatives such as the UN Sustainable Development Goals (UNSDG) [6] and the Planetary Boundaries framework [7] are tackling those challenges, but the "central science",



Systems Thinking in Chemistry Education framework, developed by the IUPAC STICE project.

profession of chemistry, is neither central nor especially visible at the centre of those sustainability initiatives. This, despite the fact that many of the indicators for trends marking the transition to the Anthropocene Epoch and metrics used by both the planetary boundaries and UNSDG frameworks are quantified by chemical parameters and measurements. How will the profession of chemistry respond over the next century to the rapid and complex changes facing our planet? And what role will chemistry education need to play in that response?

### What kind of chemistry education will be needed over the next hundred years?

*“Complexity requires specialization in the pursuit of discovery as we deepen our understanding of the modern world and create the knowledge needed to resolve current dilemmas and improve the quality of life.*

*In this process, we continually **fractionate knowledge**, analyzing the pieces in greater and greater depth. We have trained our 20<sup>th</sup> century professional quite well in this task – it’s a global strength we must sustain – but what additional skill will be demanded of 21<sup>st</sup> century leaders?*

Joseph Bordogna, 1991 [8]

Analysis of two concurrent challenges suggests a substantial reorientation for chemistry education. First, chemistry education researchers have identified the urgent need to transform the way chemistry is taught and learned, especially in gateway secondary and post-secondary chemistry courses that serve crucial roles in the education of many different science and engineering professionals. Students often experience chemistry exclusively as “fractionated knowledge”,

presented as a myriad of isolated facts and concepts, strongly emphasizing mathematical calculations and with challenging symbolic representations [9]. This makes it difficult for students to apply what they learn to everyday life or global challenges, all of which require interdisciplinary insights and higher order skills. Second, the complexity of 21<sup>st</sup> century sustainability challenges requires learners equipped to understand and address the interconnected scientific, technological, societal, and environmental systems in which the activities of chemistry to analyze, synthesize, and transform matter play such a crucial part.

### Systems thinking in chemistry education

An IUPAC Systems Thinking in Chemistry Education (STICE) project, which is also supported by the International Organization for Chemical Sciences in Development (IOCD), was established in 2017 with the goal of reorienting chemistry education through systems thinking as one way to address the dual challenges of reforming chemistry education and helping equip learners to address the complex challenges society and the environment are experiencing [10]. Systems thinking has been defined as “the ability to understand and interpret complex systems” and involves: “visualizing the interconnections and relationships between the parts in the system; examining behaviors that change over time; and examining how systems-level phenomena emerge from interactions between the system’s parts” [11]. A framework has been developed by the IUPAC STICE project group to visualize how systems thinking might be applied to chemistry education. As shown in the *figure*, learners are visualized at the centre of a system, with three interconnected nodes, or subsystems: the *Learner systems node*, which focuses on

how we learn, including theoretical frameworks of learning, learning progressions, and the social contexts of learning; the *Chemistry teaching and learning node*, which focuses on the unique features of learning processes, as applied to the challenges of learning chemistry; and the *Earth and societal systems node*, which focuses on elements that orient chemistry toward meeting societal and environmental needs [12].

In the December 2019 special issue of the *Journal of Chemical Education*, authors have explored ways in which systems thinking approaches may: enhance students' knowledge, skills, and values in chemistry through a focus on the interconnections between different chemical phenomena; improve students' knowledge of the influence of chemistry on planetary and societal issues; and prepare students to make informed decisions and to address the complex global challenges of the 21<sup>st</sup> century [12-13].

### The molecular basis of sustainability

The Earth and societal systems working group of the IUPAC STICE project has focused attention on a key question for next century: how can chemistry education more meaningfully integrate elements that address Earth and societal needs? The group suggests that the "molecular basis of sustainability," defined as "the ways in which the material basis of society and economy underlie considerations of how present and future generations can live within the limits of the natural world" [14], should become a central guiding theme for chemistry education, particularly for gateway first year chemistry courses in tertiary education [15].

Can we look into the future and imagine a Paris 2119 celebration of IUPAC's second hundred years, where delegates review with satisfaction the many ways in which the profession of chemistry became widely recognized as making fundamental contributions to understanding the complex challenges of the previous century, while contributing meaningfully to finding solutions?

*The authors thank all of the members of the IUPAC STICE project task force, and the many students and educators who are exploring, testing, and further developing the use of systems thinking approaches in the context of chemistry education. The project group is grateful to IUPAC and IOCD for financial support for IUPAC Project # 2017-010-1-050 (<https://iupac.org/project/2017-010-1-050>), and to the World Chemistry Congress organizing committee for featuring systems thinking in chemistry education in the scientific program.*

- [1] <https://iupac.org/who-we-are/strategic-plan> (accessed October 2019).
- [2] Stromberg J., The age of humans: what is the Anthropocene and are we in it?, *Smithsonian Magazine*, Jan. 2013, [www.smithsonianmag.com/science-nature/what-is-the-anthropocene-and-are-we-in-it-164801414](http://www.smithsonianmag.com/science-nature/what-is-the-anthropocene-and-are-we-in-it-164801414) (accessed October 2019).
- [3] IPBES Global assessment report on biodiversity and ecosystem services, UN Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services (IPBES), May 6, 2019, [www.ipbes.net/global-assessment-report-biodiversity-ecosystem-services](http://www.ipbes.net/global-assessment-report-biodiversity-ecosystem-services) (accessed October 2019).
- [4] Solly M., Carbon dioxide levels reach highest point in human history, *Smithsonian Magazine*, May 15, 2019, [www.smithsonianmag.com/smart-news/carbon-dioxide-levels-reach-highest-point-human-history-180972181](http://www.smithsonianmag.com/smart-news/carbon-dioxide-levels-reach-highest-point-human-history-180972181) (accessed October 2019).
- [5] Mora C. et al., Broad threat to humanity from cumulative climate hazards intensified by greenhouse gas emissions, *Nat. Clim. Change*, 2018, 8, p. 1062.
- [6] Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development, United Nations, 2015, <https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld> (accessed October 2019).
- [7] Steffen W. et al., Planetary boundaries: guiding human development on a changing planet, *Science*, 2015, 347(6223), p. 736, doi: 10.1126/science.1259855.
- [8] Project Kaleidoscope, *What Works: Building Natural Science Communities*, Vol. 1, 1991, Association of American Colleges & Universities, Washington, DC.
- [9] *Chemistry Education: Best Practices, Innovative Strategies and New Technologies*, J. Garcia-Martinez, E. Serrano-Torregrosa (eds), Wiley, 2015, p. 3-26.
- [10] Mahaffy P.G., Krief A., Hopf H., Mehta G., Matlin S.A., Reorienting chemistry education through systems thinking, *Nat. Rev. Chem.*, 2018, 2, p. 1.
- [11] Orgill M., York S., MacKellar J., Introduction to systems thinking for the chemistry education community, *J. Chem. Educ.*, 2019, doi: 10.1021/acs.jchemed.9b00169
- [12] Flynn A.B., Orgill M.K., Ho F., York S., Matlin S.A., Constable D.J.C., Mahaffy P.G., Future directions for systems thinking in chemistry education: putting the pieces together, *J. Chem. Educ.*, 2019, <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.9b00637>.
- [13] Mahaffy P.G., Brush E.J., Haack J.A., Ho F.M., Call for papers, Special issue on reimagining chemistry education: systems thinking, and green and sustainable chemistry, *J. Chem. Educ.*, 2018, 95, p. 1689.
- [14] Mahaffy P.G., Matlin S.A., Holme T.A., MacKellar J., Systems thinking for educating about the molecular basis of sustainability, *Nat. Sustain.*, 2019, 2, p. 362.
- [15] Mahaffy P.G., Matlin S.A., Whelan J.M., Holme T.A., Integrating the molecular basis of sustainability into general chemistry through systems thinking, *J. Chem. Educ.*, 2019, <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.9b00390>.

**Peter MAHAFFY\***,

Professor of Chemistry at the King's University, Edmonton, AB (Canada), and Director, the King's Centre for Visualization of Science.

**Stephen MATLIN,**

Adjunct Professor, Institute of Global Health Innovation, Imperial College London, and International Organization for Chemical Sciences in Development, Namur (Belgium).

\*[peter.mahaffy@kingsu.ca](mailto:peter.mahaffy@kingsu.ca)

**Culture Sciences Chimie**

**ENS**

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE, DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

Mis à disposition  
**CAPES et AGRÉGATION**  
aux épreuves orales

Site de ressources en Chimie pour les enseignants

Thèmes en lien avec les **PROGRAMMES D'ENSEIGNEMENT**

Contenu validé par des **CHERCHEURS**

**Articles, Vidéos, Diaporamas**

**AGENDA, ACTUALITÉS**

événements, conférences, parutions scientifiques...

**<http://culturesciences.chimie.ens.fr>**

### De la chimie agricole à la chimie numérique

#### Un siècle de formation des ingénieurs chimistes à l'École de chimie de Rennes



La formation des ingénieurs chimistes dans les écoles se doit d'être au plus près des besoins de l'industrie et de la recherche. L'École nationale supérieure de chimie de Rennes (ENSCR) en a fait son axe de développement dès sa création en 1919.

Initié avant la Grande guerre de 1914-1918 par la Chambre de Commerce de Bretagne, l'Institut Polytechnique de Bretagne voit le jour en 1919. Il est implanté place Pasteur, en plein cœur de Rennes, et comprend deux sections : les Hautes Études Commerciales et la section industrielle de Chimie Appliquée. Il est à noter que l'on voit déjà apparaître un lien entre l'aspect économique et l'aspect industriel. Certainement du fait des activités régionales, la chimie enseignée à l'Institut est tournée vers des applications agricoles, tant en analyses, synthèses, formulations et procédés agroalimentaires. Ainsi, les programmes d'enseignement de chimie se focalisent sur les sols, les engrais, les farines, les alcools, le cidre, les jus de fruits... Les élèves, une douzaine à l'époque, sortent avec un diplôme de chimiste (l'équivalent de la licence).

Portée par l'évolution des sciences chimiques et l'essor de l'industrie chimique, la formation se transforme au cours des années vers un enseignement plus généraliste, comprenant classiquement les domaines de la chimie générale, organique, minérale et analytique. Le nom de l'établissement change aussi : il devient l'Institut de Chimie de l'Université de Rennes. En 1959, dans le cadre des décrets de création des ENSI, le « vieil Institut » se transforme et prend son nom actuel d'École nationale supérieure de chimie de Rennes (ENSCR), formant des ingénieurs chimistes en cinq ans.

Sous l'impulsion de la municipalité de Rennes, deux grands campus sont créés à la périphérie de la ville. En 1967, l'École de chimie déménage du centre-ville sur le campus de Beaulieu dans un bâtiment flambant neuf qui comprend à la fois des amphithéâtres, des salles d'enseignement et de travaux pratiques de chimie et de génie chimique, et des laboratoires, en propre, dédiés à la recherche en chimie. Dans le cadre d'un enseignement généraliste de la chimie, la synthèse organique prend alors une place importante dans la formation des élèves ingénieurs.

Dès 1972, s'appuyant sur la création dans de nouveaux locaux d'un laboratoire sur l'eau et l'environnement, une nouvelle option est proposée aux élèves ingénieurs. Elle rencontre un vif succès tant par le nombre d'étudiants intéressés par cette thématique que par les débouchés proposés par les sociétés de traitement de distribution de l'eau. Novatrice à cette

époque, cette orientation forte est surtout anticipatrice des besoins scientifiques et industriels à venir tant au niveau du traitement des eaux potables, de l'épuration des eaux usées que de la purification de l'air ou le recyclage et la valorisation des déchets. Ce domaine de l'ingénierie de l'environnement reste l'un des atouts forts de la formation à l'École et des métiers de nos diplômés.

Dans les années 1980-1990, les laboratoires de recherche s'étoffent et s'associent au CNRS. La synthèse de nouvelles molécules organiques s'oriente vers l'utilisation de réactifs originaux issus des biomasses (sucres, algues...) et vers l'utilisation de la catalyse. Les procédés de protection de l'environnement se généralisent. Les moyens analytiques permettent de qualifier et quantifier les composés synthétisés ou émis à l'état de traces. La formulation se veut plus rigoureuse par une approche scientifique plus sûre. Tous ces domaines sont intégrés dans les programmes sous la forme d'options choisies par les élèves.



Laboratoire de l'ENSCR en 1919... et en 2019.

## La Fédération Gay-Lussac

La Fédération Gay-Lussac, qui regroupe les vingt écoles<sup>(1)</sup> de chimie et de génie chimique en France ainsi que les professionnels du secteur *via* leurs associations<sup>(2)</sup>, a été fondée en 1994. Elle mutualise des moyens tant en formation qu'en recherche en France et à l'étranger pour ses élèves ingénieurs et ses chercheurs. Quelques exemples concrets peuvent être cités :

• **Les classes préparatoires intégrées** : la mise en place des cycles préparatoires intégrés (CPI) et Chem.I.St. (pour les étudiants internationaux) permettent aux élèves, après deux années de préparation, d'intégrer l'une des écoles de la Fédération.

• **Des parcours modulables** : l'offre aux étudiants d'un large éventail de spécialisations grâce à un dispositif souple de mobilité inter-écoles.

• **Une ouverture internationale** : les programmes internationaux avec la chimie, Chimie Shanghai et Chimie Pékin, avec l'implantation d'écoles d'ingénieurs et de mobilités inter-pays, ainsi que la participation commune aux grands programmes internationaux.

• **Une information croisée** : interlocuteur privilégié, la Fédération déploie une communication en réseau tant sur les bonnes pratiques de formation que sur la démarche qualité ou encore le management des écoles.

• **La recherche dans les écoles** : la diffusion des travaux est réalisée par une conférence biannuelle comprenant des conférences plénières industrielles et la présentation de travaux par des doctorants.

### La FGL en chiffres

- 6 000 élèves ingénieurs en formation,
- cinq classes préparatoires intégrées,
- 1 800 diplômés par an,
- 90 laboratoires de recherche,
- 1 100 doctorant.e.s,
- 250 postdoctorant.e.s

[www.20ecolesdechimie.com](http://www.20ecolesdechimie.com)

(1) Centrale Marseille, Chimie ParisTech, CPE Lyon, ECPM (Strasbourg), ENSCBP INP (Bordeaux), ENSCL (Lille), ENSCM (Montpellier), ENSCMu (Mulhouse), ENSCR (Rennes), ENSGTI (Pau), ENSI (Poitiers), ENSIC (Nancy), ENSICAEN (Caen), ENSIL-ENSCI (Limoges), ESCOM Chimie (Compiègne), ESPCI Paris, INSA (Rouen), ITECH (Lyon), SIGMA Clermont (Clermont-Ferrand), Toulouse INP-ENSIACET (Toulouse).

(2) France Chimie, la Société Chimique de France (SCF) et l'Union Nationale des Associations Françaises d'Ingénieurs Chimistes (UNAFIC).

En regroupant plusieurs options, les deux piliers de la formation sont conçus et mis en place en 2006 : la majeure « Chimie et Technologie pour le Vivant » pour les domaines de la pharmacie, la cosmétique, la santé, le confort... et la majeure « Environnement, Procédés et Analyse » pour les domaines

de l'eau, de l'air et des déchets. Il convient de noter que les élèves (environ 90 par promotion), accompagnés par des tuteurs, choisissent des modules de formation pour l'acquisition de compétences en fonction de leur propre projet professionnel. En 2015, l'École est accréditée ISO 9001 pour sa démarche qualité mise en œuvre sur l'ensemble de ses activités, et en particulier pour ses formations.

En 2016, une enquête auprès de sociétés industrielles et de service (TPE, PME, ETI, grands groupes) sur leurs besoins à cinq et dix ans de compétences dans les domaines de la chimie fait apparaître deux mots-clés : biotechnologie et numérique. Des filières sont alors créées et mises en place dans le programme de formation : « biotechnologie » et « chimie & numérique »\*. Cette dernière comprend deux approches s'appuyant sur les notions de relations structure-activité, souvent basées sur des analyses statistiques de données parfois massives, et sur l'aspect modélisation et simulation prospective des dispositifs et des procédés. Cette évolution est sans doute majeure car elle témoigne de la transition d'une chimie encore très expérimentale vers une chimie calculatoire et prédictive.

L'ENSCR est tournée vers l'international et entretient un lien étroit avec le monde économique. Les relations internationales sont favorisées tant en formation par sa classe Chem.I.St. (Chemical International Studies), ses collaborations bilatérales et multilatérales *via* la Fédération Gay-Lussac (voir *encadré*), qu'en recherche par des accords et contrats européens ou interuniversitaires étrangers. L'implication de personnalités dans les instances de l'École, les stages d'élèves en France et à l'étranger, l'accueil au sein des locaux de startups, les contrats de recherche et développement avec des sociétés privées montrent l'ouverture de l'École au monde de l'entreprise.

Ce rapide panorama tente de montrer l'évolution de la formation des ingénieurs chimistes à l'École de chimie de Rennes depuis cent ans. Tout en restant pragmatique mais en intégrant les transformations du monde socioéconomique, l'ENSCR montre qu'elle sait répondre aux enjeux de demain par une évolution permanente de ses formations.

\* Deux articles présentant respectivement la modélisation et l'environnement et la glycochimie à l'École paraîtront prochainement dans nos colonnes.

**Pierre LE CLOIREC\***, professeur et directeur honoraire de l'École, **Régis GAUTIER**, professeur et directeur de l'École, et **Nicolas NOIRET**, professeur, École nationale supérieure de chimie de Rennes (ENSCR).

\* [pierre.le-cloirec@ensc-rennes.fr](mailto:pierre.le-cloirec@ensc-rennes.fr)  
[www.ensc-rennes.fr](http://www.ensc-rennes.fr)

## Le thermomètre à *minima* d'Émile Duclaux (1876)

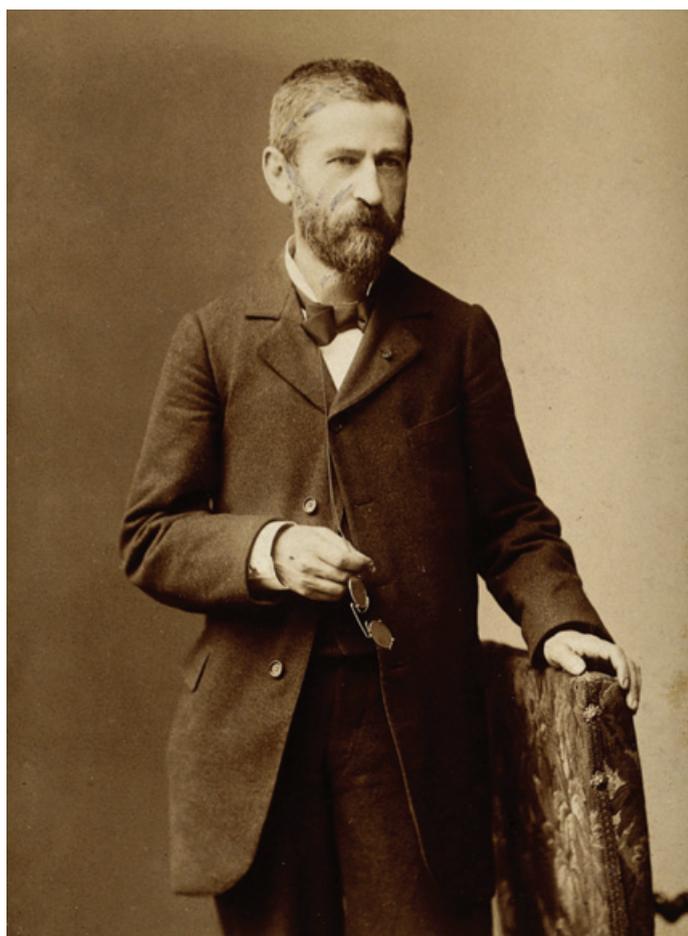
**Résumé** Émile Jacques Duclaux (1840-1904) est bien connu des biologistes puisqu'après avoir travaillé avec Louis Pasteur, il lui a succédé comme directeur de l'Institut. On sait moins que, agrégé de sciences physiques, il commença sa carrière comme enseignant de chimie à la Faculté des sciences de Clermont-Ferrand, puis à celle de Lyon comme professeur de physique de 1875 à 1878. Ses travaux sur la tension superficielle et la capillarité des mélanges d'alcools volatils, associés à son ingéniosité, lui ont permis de concevoir des compte-gouttes et des thermomètres hors du commun. Si les compte-gouttes sont toujours utilisés, le thermomètre trouvé dans le patrimoine de l'Université Lyon 1 semble être rare. Sa description et son principe sont l'objet de cet article.

**Mots-clés** **Émile Duclaux, thermomètre, mélanges ternaires eau/éthanol, démixtion.**

**Abstract** **The Émile Duclaux's a minima thermometer (1876)**

Émile Jacques Duclaux (1840-1904) is well known to biologists for working with Louis Pasteur, then succeeding him after his death as director of the Pasteur Institute. It is less known that he began his career as a chemistry teacher at the University of Clermont-Ferrand, then as physics professor at the University of Lyon. His ingenuity together with his work on surface tension and on the capillarity of volatile alcohol mixtures led him to design unique droppers and thermometers. If the droppers are still used, the thermometer found in the collections of Lyon 1 University seems to be rare. This article deals with the description of the apparatus and its principle.

**Keywords** **Émile Duclaux, thermometer, ternary mixture water/ethanol, demixion.**



Émile Duclaux photographié par Pierre Petit. © Wellcome Library, London.

La consultation des catalogues de fournisseurs de matériel pour les laboratoires de chimie montre que ceux-ci mentionnent souvent le nom de Duclaux. Le catalogue Adnet de verrerie-chimie-bactériologie proposait en 1910 des compte-gouttes, des tubes, des madras, et même un montage « selon

la méthode de Duclaux » [1]. Dujardin proposait aussi des compte-gouttes de Duclaux dans son catalogue de 1928 [2]. Cette verrerie ne se retrouve plus guère dans les collections aujourd'hui du fait de sa fragilité, mais peut-être aussi parce que les fabricants commercialisaient de nombreux éléments de verrerie mis au point par les chercheurs pour un usage innovant précis. Certains modèles étant assez similaires, les fournisseurs les ont standardisés et les noms des créateurs ont peu à peu disparu. En revanche, aucun catalogue ne mentionne de thermomètre de Duclaux alors qu'il en existe un, extraordinaire par son originalité, dans la collection patrimoniale de l'Université Lyon 1.

### Émile Jacques Duclaux (1840-1904)

Émile Jacques Duclaux fut l'un des « lieutenants » de Louis Pasteur [3]. S'il est moins connu du grand public que d'autres, c'est que son nom n'est pas associé à des travaux sur les maladies comme la rage ou la peste. Élève de l'École normale supérieure, puis agrégé préparateur de sciences physiques dans le laboratoire de Louis Pasteur de 1862 à 1865, il quitte Paris pour occuper successivement un poste d'enseignant de chimie à la Faculté des sciences de Clermont-Ferrand, puis un poste de professeur de physique à la Faculté des sciences de Lyon de 1875 à 1878. Pendant toute cette période, il continue de travailler sur de nombreux sujets aux côtés de Louis Pasteur, comme la fermentation ou les vers à soie. Nommé en 1878 professeur à l'Institut agronomique et maître de conférences à la Sorbonne, il terminera sa carrière à la direction de l'Institut Pasteur, après le décès de son fondateur en 1895. L'Académie des sciences l'a distingué à trois reprises en lui décernant des prix pour ses travaux : le prix Gegner en 1871 [4], puis le prix Bigot de Morogues en 1883 pour son ouvrage *Chimie biologique*, qui fait partie de l'*Encyclopédie chimique* publiée sous la direction de Fremy, et enfin le prix La Caze de physiologie en 1885, sur une proposition de Louis Pasteur, pour l'ensemble de ses travaux [5].

4390. PIPETTE COMPTE-GOUTTES de Duclaux, comptant 100 gouttes pour 5 centimètres cubes pouvant servir à doser l'alcool par capillarité (fig. 874).....

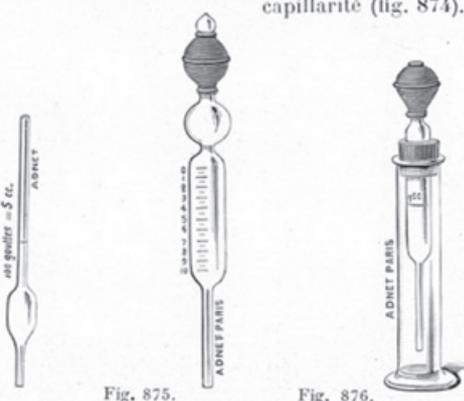


Figure 1 - Extrait du catalogue Adnet de verrerie-chimie-bactériologie en 1910 [1].

Comme l'indique la notice nécrologique qui se trouve dans les archives de l'Institut Pasteur, ce sont ses recherches sur la capillarité [6] et la tension superficielle qui l'ont amené à développer les compte-gouttes, et celles sur les mélanges binaires qui lui ont fourni l'idée d'un thermomètre. L'auteur de la notice écrit : « Duclaux a fait du compte-gouttes un instrument de dosage d'une commodité et d'une sensibilité admirable [...]. Il est amené à s'occuper de la séparation des liquides mélangés et à construire des thermoscopes à minima et maxima qui ne craignent pas les chocs, ne subissent pas l'influence de la pression, sont pour ainsi dire indérangeables et constituent des instruments élégants aussi simples que précis » [7].

## Les compte-gouttes

Le compte-gouttes (figure 1) n'est pas un appareil sophistiqué à première vue et il est utilisé dans beaucoup de domaines. Duclaux en a fait un appareil de mesure très précis. Ce sont les alcools ou les acides produits par les bacilles qui l'ont amené à chercher des méthodes simples pour déterminer la composition de mélanges de deux alcools ou de deux acides. En comparant, à la même température (15 ou 20 °C), le nombre de gouttes obtenues avec de l'eau distillée au nombre de gouttes obtenues avec le même volume d'une solution alcoolique, il pouvait déterminer la composition de la solution et également en déduire la tension superficielle [8].

## Le thermomètre : description de l'objet

Présenté dans une belle boîte en bois transportable (figure 2), l'objet paraît mystérieux : c'est un gros cylindre de laiton de 25 cm de long et 4 cm de diamètre muni d'un anneau supérieur. L'ensemble pèse 1 575 g. Deux fenêtres dans le cylindre laissent voir à l'intérieur des tubes scellés en verre. La boîte contient également une tige métallique terminée en vrille et une série de 24 tubes scellés en verre, supplémentaires, de 5 cm de long et de 4 mm de diamètre, numérotés de 0 à 23 et remplis d'un liquide légèrement rosé (figure 3a). L'anneau supérieur permet de suspendre le thermomètre au bout d'une corde.

Après ouverture du cylindre, on découvre que les tubes scellés sont soigneusement empilés sur trois niveaux sur le corps

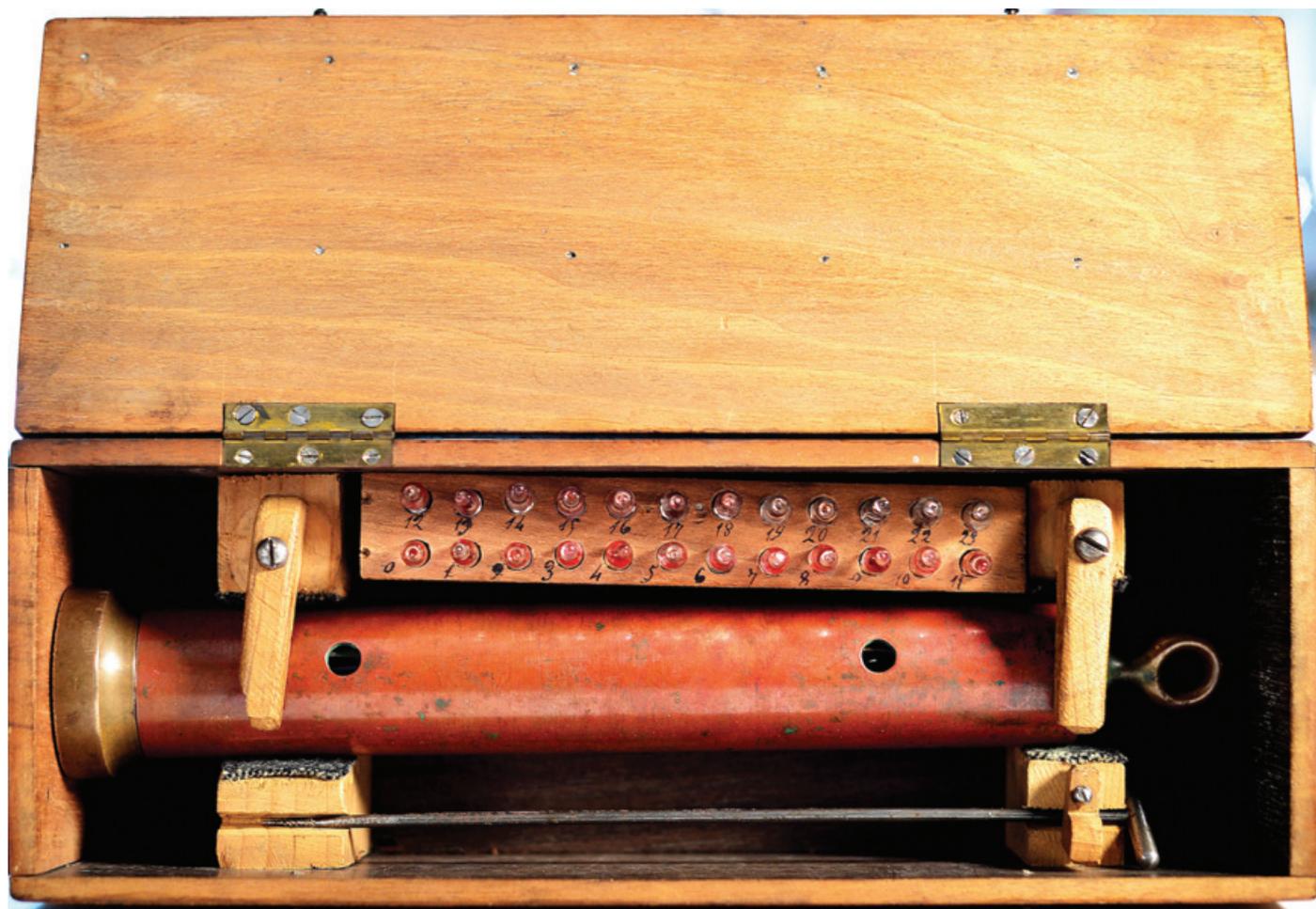


Figure 2 - Le thermomètre à minima de Duclaux dans sa boîte en bois (© Vincent Noclin/Université de Lyon).



Figure 3 - a) Un des tubes scellés supplémentaires présent dans la boîte en bois. b) Le thermomètre, sans le cylindre en laiton de protection, montrant l'empilement des tubes scellés le long du corps cylindrique en cuivre. c) La plaque avec la mention « THERMOMETRE à MINIMA de M<sup>r</sup> DUCLAUX ». © Vincent Noclin/Université de Lyon.

du thermomètre cylindrique, avec un numéro sous chaque tube (figure 3b). Une plaque gravée indique « Thermomètre à minima de M<sup>r</sup> Duclaux » (figure 3c).

### Le thermomètre à minima : principe de fonctionnement

Lorsqu'il s'intéresse, aux côtés de Pasteur, à la fabrication de la bière, des fromages ou à l'élevage des vers à soie, la température est pour Duclaux un paramètre très important, d'où la première idée, vu les applications visées, d'un instrument robuste et transportable, utilisable « sur le terrain », que l'on peut plonger dans un liquide et supportant la pression. Il est cependant difficile de mesurer avec précision la température (au degré près) d'une cuve de lait, d'un fût de bière ou de la

résurgence d'une source avec un thermomètre ordinaire. Il est important de comprendre que des gradients de température peuvent exister au sein d'un milieu, gradients d'autant plus grands que son volume est important. C'est par exemple le cas dans la mesure de la température de l'eau du fond d'un puit, d'une résurgence ou de la mer, où la température varie en fonction de la profondeur.

L'appareil, qui présente une grande masse de cuivre, ne réagit pas vite. L'ensemble du système doit « refroidir », ce qui nécessite un temps de mesure important : celui qu'il faut pour atteindre l'équilibre thermique. Cette masse de cuivre importante est aussi nécessaire pour s'assurer que tous les tubes scellés soient à la température de mesure, étant données les dimensions importantes de l'appareil.

Mais l'originalité et l'ingéniosité du système résident dans le fait que l'appareil va garder « en mémoire » la température mesurée, même si le thermomètre est ramené à la température ambiante. Et fait important, il va garder « en mémoire » la température la plus basse atteinte lors de la mesure : c'est un thermomètre « à minima ».

### Comment cela est-il possible ?

Le principe de fonctionnement est décrit par Duclaux dans un article du *Journal de physique théorique et appliquée* de 1876 [9], période durant laquelle il travaillait à Lyon.

Chaque tube scellé du thermomètre à minima de Duclaux contient un mélange liquide de trois constituants : eau, alcool amylique et alcool ordinaire. L'alcool amylique, plus connu aujourd'hui sous le terme « pentanol », a pour formule chimique  $C_5H_{11}OH$  et pour masse molaire  $M = 88,15 \text{ g mol}^{-1}$ . C'est un produit de la fermentation de la fécule de pomme de terre. L'alcool ordinaire est simplement « l'éthanol », de formule chimique  $C_2H_5OH$  et de masse molaire  $M = 46,07 \text{ g mol}^{-1}$ . En termes plus contemporains, c'est un mélange ternaire « eau-pentanol-éthanol ». À noter que l'éthanol est miscible dans l'eau mais que le pentanol ne l'est pas ; il est en revanche miscible dans l'éthanol. À l'état pur, ces trois constituants sont à l'état liquide entre 0 et 30 °C.

Lorsque ces trois constituants sont mélangés, il va se produire un phénomène « étrange ». Si le mélange est pauvre en eau (étoile, figure 4), on ne va observer qu'une phase liquide homogène (LIQ) : les trois constituants sont entièrement miscibles, un peu comme quand on mélange de l'eau et du sirop de grenadine.

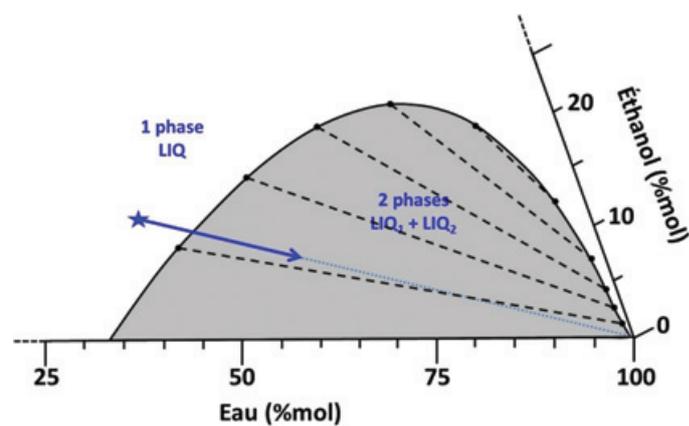


Figure 4 - Équilibres liquide-liquide dans le système ternaire eau-éthanol-pentanol, à 25 °C sous pression atmosphérique, en fonction de la composition du mélange (figure adaptée d'après [10]). Les traits noirs pointillés illustrent les équilibres biphasés entre deux phases liquides  $LIQ_1 + LIQ_2$ , l'une riche en eau, l'autre riche en alcools (pentanol et éthanol).

Mais si on enrichit le mélange en eau (flèche bleue, *figure 4*), on peut observer une séparation en deux phases, qui sont donc non miscibles et qui vont coexister, un peu comme lorsqu'on essaie de mélanger cette fois de l'eau et de l'huile.

Finalement, quand on ajoute de l'eau, que l'on enrichit le mélange en eau, on peut passer d'un état du mélange des trois constituants où l'on n'observe qu'une phase unique (un liquide, LIQ) à un état du mélange où l'on va observer deux phases différentes (deux liquides, LIQ<sub>1</sub> et LIQ<sub>2</sub>, *figure 4*). On dit que les deux liquides LIQ<sub>1</sub> et LIQ<sub>2</sub> sont en « équilibre thermodynamique ». Sur la *figure 4*, l'équilibre thermodynamique entre les deux liquides est représenté par la surface grisée délimitée par la courbe noire continue, et la composition de chacun des liquides est représentée par les ronds noirs à chacune des extrémités des traits noirs en pointillés. Ce passage d'un état où il n'y a qu'une seule phase à un état où l'on observe deux phases liquides est appelé « démixtion ». À noter que ces deux liquides sont deux phases différentes car elles n'ont pas les mêmes propriétés physico-chimiques, et en tout premier lieu, pas la même composition (ronds pleins aux extrémités des traits noirs en pointillés, *figure 4*), ce qui est très important ! Une phase va être composée principalement d'eau (phase aqueuse), l'autre phase contiendra principalement les alcools (phase organique). La propriété intéressante réside dans la différence de masse volumique entre les deux phases. En effet, à 20 °C, la masse volumique de l'eau est  $\rho = 0,998 \text{ g cm}^{-3}$  alors que la masse volumique des alcools est inférieure ( $\rho_{\text{pentanol}} = 0,825 \text{ g cm}^{-3}$  et  $\rho_{\text{éthanol}} = 0,789 \text{ g cm}^{-3}$ ). La phase aqueuse LIQ<sub>2</sub>, riche en eau, va donc être plus dense et se retrouver en dessous de la phase organique LIQ<sub>1</sub>, riche en alcools, plus légère (*figure 5*) !

Enfin, le domaine d'existence en composition de ces deux phases LIQ<sub>1</sub> + LIQ<sub>2</sub> aboutit à la courbe noire continue sur la *figure 4* : ce domaine s'appelle une « lacune de miscibilité ».

Oui bon... mais dans le thermomètre à minima de Duclaux, on ne peut pas rajouter d'eau dans les tubes scellés. Ils contiennent une quantité fixe du mélange eau-éthanol-pentanol et ils sont fermés hermétiquement !

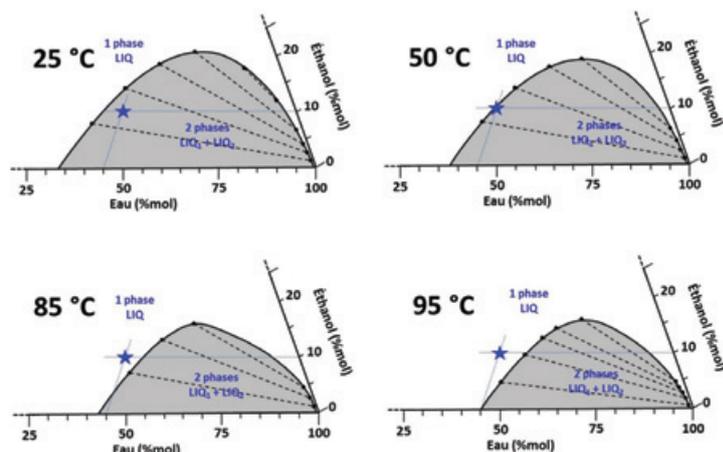


Figure 6 - Équilibres liquide-liquide dans le système ternaire eau-éthanol-pentanol, en fonction de la température sous pression atmosphérique (figure adaptée d'après [10]).

On ne peut pas modifier la composition des tubes scellés, mais on peut agir sur un autre paramètre qui est la température. On observe alors que l'étendue de la lacune de démixtion change : elle diminue au fur et à mesure que l'on augmente la température, comme illustré sur la *figure 6*. Supposons un mélange eau-éthanol-pentanol dont la composition est représentée par l'étoile bleue sur chaque section isotherme de la *figure 6* (10 %mol d'éthanol et 45 %mol d'eau). À 95 °C, pour cette composition, l'étoile bleue se situe dans le domaine où il n'existe qu'une phase LIQ, de même qu'à 85 °C. À 50 °C, la composition choisie est à la limite de la lacune de démixtion. Enfin, à 25 °C, la composition choisie se situe clairement dans le domaine à deux phases LIQ<sub>1</sub> + LIQ<sub>2</sub> : on observera dans le tube scellé deux phases liquides de compositions différentes, donc de masses volumiques différentes comme expliqué plus haut. Finalement, la démixtion du mélange initial en deux phases liquides se produit autour de 50 °C dans notre exemple et est d'autant plus évidente que l'on diminue la température. C'est exactement sur ce phénomène de démixtion apparaissant au refroidissement qu'est basé le thermomètre à minima de Duclaux. À chaque tube scellé du thermomètre correspond une composition précise du mélange eau-éthanol-pentanol. Le principe de la mesure repose alors sur la mise en évidence de deux liquides non miscibles qui vont apparaître à une température précise, fonction de la composition précise du mélange. Afin de faciliter l'observation de ces deux liquides, Duclaux a eu l'idée de rajouter un colorant rouge, le carmin, extrait d'un insecte (la cochenille), qui est miscible en phase aqueuse et très peu miscible en phase organique. Duclaux mentionne que l'encre rouge commerciale peut aussi être utilisée [9]. Lors de la démixtion, le colorant va se concentrer dans la phase aqueuse, colorée en rose-rouge, alors que la phase organique va devenir incolore. Ceci rend la visualisation de la séparation des deux liquides encore plus nette, comme observé sur la *figure 5*.

Finalement, comme la température d'apparition de la démixtion dépend de la composition du mélange eau-éthanol-pentanol, on comprend que chaque tube scellé du thermomètre à minima contient une composition eau-éthanol-pentanol différente. La maîtrise de la composition de chaque mélange est telle que Duclaux a été capable de préparer des compositions différentes pour que la démixtion se produise à chaque degré entre 0 et 23 °C.

Enfin, arrêtons-nous sur un intérêt très important de ce thermomètre, intérêt que ne présente pas un thermomètre



Figure 5 - Photo du même tube scellé (à 18 °C) avant démixtion (gauche) et après démixtion où l'on observe les deux liquides qui ont démixé (droite).



Figure 7 - Observations des tubes scellés du thermomètre à *minima* de Duclaux (gauche) après avoir été immergé dans un liquide à 10 °C puis laissé 1 h à température ambiante dans la pièce à 20 °C. La température de la pièce est mesurée par un thermomètre à capillaire (droite).

traditionnel, comme le thermomètre à capillaire. Un problème apparaît si la température du milieu n'est pas constante : par exemple, l'eau au fond d'un puit. En plongeant un thermomètre à capillaire, il indiquera bien sûr la température minimale au fond du puit mais le temps de le remonter et de réaliser la lecture à la température de la pièce, la température du thermomètre à capillaire aura déjà évolué. Ce n'est pas le cas pour le thermomètre de Duclaux qui conserve « en mémoire » la température minimale. Comment cela se présente visuellement ? Si par exemple la température à mesurer est de 10 °C, tous les tubes scellés dont la température de démixtion est supérieure à 10 °C présenteront deux liquides non miscibles alors que tous les tubes dont la température de démixtion est comprise entre 0 et 10 °C conserveront une seule phase liquide. Cela signifie que le thermomètre a mesuré une température comprise entre 10 et 11 °C :  $10,5 \pm 0,5$  °C. Mais le plus incroyable, c'est que l'observation des tubes et des liquides démixés se fait à la température ambiante de la pièce. Ce phénomène est démontré sans trucage sur la figure 7. Le thermomètre à *minima* a été plongé dans une eau à 10 °C. Après une heure de maintien à température ambiante hors de l'eau, on observe sur la gauche du thermomètre que le tube 10 présente une seule phase, de couleur rose homogène. Sur la droite, le tube 12 présente clairement une démixtion en deux phases distinctes. Le thermomètre à capillaire indique une température de 20 °C, qui n'est autre que celle de la pièce et du corps en cuivre du thermomètre.

Normalement, lorsque la température réaugmente jusqu'à la température ambiante, les liquides démixés devraient redevenir un seul et même liquide. En réalité, lorsque les deux liquides  $LIQ_1 + LIQ_2$  se forment, il est nécessaire de « créer » une interface entre ces deux liquides (visible sur la figure 5), et la création de cette interface nécessite de l'énergie (fonction de la tension superficielle de  $LIQ_1$  et  $LIQ_2$ ). Finalement, même si la température réaugmente, les deux liquides  $LIQ_1$  et  $LIQ_2$  continuent d'exister. On dit qu'ils sont alors individuellement « en équilibre stable », mais que globalement le système constitué des deux liquides à cette température est « hors équilibre thermodynamique » ou « en équilibre instable », car il est nécessaire d'apporter une énergie supplémentaire pour arriver à détruire l'interface entre les deux liquides. C'est grâce à ces principes d'« instabilité » et de « tension

superficielle » que le thermomètre de Duclaux peut conserver « en mémoire » la température minimale atteinte, et que l'on peut donc l'appeler « thermomètre à *minima* ». L'apport d'énergie nécessaire pour détruire l'interface entre les deux liquides se fait en secouant fortement le thermomètre !

Duclaux explique qu'il est facile, sur le même principe, de fabriquer des thermomètres à *maxima* en utilisant des mélanges d'alcool et d'éther [9]. Il conseille dans ce cas de mettre de l'encre bleue pour la coloration du liquide, sans doute pour distinguer facilement les thermomètres à *minima* des thermomètres à *maxima* et éviter les confusions. Bien qu'il termine son article en disant : « *Tous ces appareils sont précis et commodes, et, après en avoir suivi la marche pendant plusieurs mois, je n'hésite pas à en recommander l'emploi* », il ne semble pas qu'il y ait eu une grande diffusion de ce modèle de thermomètre. Il est vrai que la réalisation n'est peut-être pas aussi simple qu'il n'y paraît et que ce thermomètre présente l'inconvénient de ne pas pouvoir indiquer simultanément la température ambiante et la température minimale atteinte, ce que font d'autres modèles de thermomètre à *minima* plus contemporains.

Les auteurs remercient Christine Foulcher, documentaliste-archiviste à l'Institut de France (Académie des sciences), pour les renseignements fournis à la biographie d'Émile Duclaux, ainsi que Christelle Goutaudier et Jean-Jacques Counioux pour leur intérêt à rendre hommage à l'ingéniosité d'Émile Duclaux et leurs précieuses remarques lors de la rédaction de cet article.

[1] Adnet E., *Catalogue général N° 19 de verrerie, chimie, bactériologie*, 1910, [http://cnum.cnam.fr/CGI/fpage.cgi?M9835\\_1/1/100/902/0/0](http://cnum.cnam.fr/CGI/fpage.cgi?M9835_1/1/100/902/0/0)

[2] Dujardin J., *Notice sur les instruments de précision appliqués à l'œnologie*, Paris, 1928, p. 465.

[3] Perrot A., Schwartz M., *Pasteur et ses lieutenants. Roux, Yersin et les autres*, Odile Jacob, 2013.

[4] *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1872, t. 75, p. 1389, <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k30321/f1391>

[5] *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1885, t. 101, p. 1387, <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k30574/f1387>

[6] Duclaux E., Dosage des alcools, *Annales de l'Institut Pasteur*, t. IX, p. 579.

[7] Émile Duclaux, Institut Pasteur, Imprimerie Charaire, 1904, p 13 ; *Annales de l'Institut Pasteur*, vol. 18, n° 5, p. 273-276 et n° 6, p. 337-362.

[8] Duclaux E., Sur la tension superficielle des liquides, *Annales de chimie et physique*, 4<sup>e</sup> série, 1870.

[9] Duclaux E., Sur les équilibres moléculaires dans les mélanges de liquides ; nouveaux thermomètres à minima et à maxima, *J. Phys. Théo. Appl.*, 1876, 5(1), p. 13.

[10] Fernandez-Torres M.J., Gomis-Yagües V., Ramos-Nofuentes M., Ruiz-Bevia F., The influence of the temperature on the liquid-liquid equilibrium of the ternary system 1-pentanol-ethanol-water, *Fluid Phase Equilibria*, 1999, 164, p. 267.

Jérôme ANDRIEUX,

Maitre de conférences, Université de Lyon, LMI UMR 5615.

Françoise KHANTINE-LANGLAIS,

Chercheuse associée, S2HEP EA 4148, Université de Lyon.

\* Courriels : [jerome.andrieux@univ-lyon1.fr](mailto:jerome.andrieux@univ-lyon1.fr) ;

[francoise.langlois@univ-lyon1.fr](mailto:francoise.langlois@univ-lyon1.fr)

## Distinctions

## Prix Jeunes Talents France

« Pour les femmes et la science »



Pauline Adler, Oumaïma Gharbi, Chuxian Li, Valentine Valbi et Jasmine Viger-Gravel.

© Fondation L'Oréal/Carl Diner.

En octobre dernier, la Fondation L'Oréal a remis le Prix Jeunes Talents France 2019 – créé il y a douze ans en partenariat avec l'UNESCO et l'Académie des sciences – à 35 jeunes chercheuses passionnées et engagées (cinq de plus qu'en 2018) issues de tous horizons scientifiques sélectionnées parmi plus de 800 candidates pour leur excellence académique. Elles ont reçu une bourse de recherche (15 000 € pour les vingt doctorantes, 20 000 € pour les quinze postdoctorantes) et bénéficient d'un programme de formation en leadership, complémentaire à leur parcours scientifique. Elles rejoignent ainsi les plus de 3 400 femmes scientifiques accompagnées et mises en lumière depuis la création du programme L'Oréal-UNESCO Pour les femmes et la science en 1998 pour soutenir la place des femmes dans la recherche.

Parmi les lauréates, cinq brillantes jeunes chimistes ont été distinguées dans la catégorie « écologie & environnement ». Elles pourront à leur tour inspirer des jeunes filles prêtes à se lancer dans l'aventure scientifique :

- **Pauline Adler**, postdoctorante au Laboratoire de chimie bio-inspirée et d'innovations écologiques (ChimEco, CNRS) à Montpellier, qui consacre ses travaux de recherche à la résolution d'une problématique écologique majeure : l'extraction des métaux, et ceci grâce à des plantes endémiques pouvant stocker ces métaux dans leurs feuilles.

- **Oumaïma Gharbi**, postdoctorante au Laboratoire Interfaces et systèmes électrochimiques (LISE, CNRS/Univ. de Toulouse III-Paul Sabatier/INP Toulouse), dont l'objectif est d'élaborer de nouvelles batteries fonctionnant à partir de ressources plus faciles d'accès (comme l'aluminium), recyclables et abordables.

- **Chuxian Li**, doctorante au Laboratoire Écologie fonctionnelle et environnement (Ecolab, CNRS/Univ. de Toulouse III-Paul Sabatier/INP Toulouse), qui s'attache à développer la mesure des signatures d'isotopes stables de mercure présentes dans les tourbières, en tant qu'indicateurs de changements climatiques au cours des 10 000 dernières années.

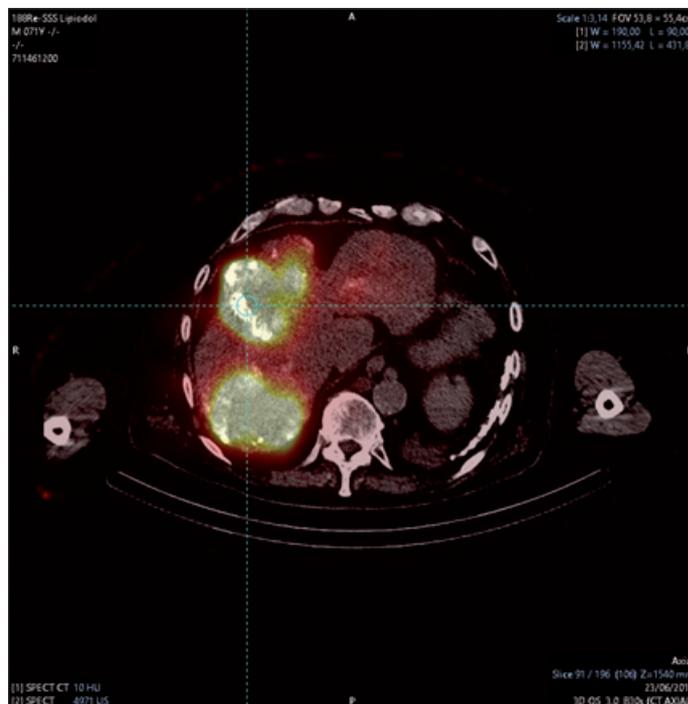
- **Valentina Valbi**, doctorante au sein d'une équipe rattachée au Laboratoire Géomatériaux et environnement de l'Université Paris-Est Marne-la-Vallée, en étroite collaboration avec d'autres équipes d'instituts comme le Laboratoire de recherche des monuments historiques (LRMH) et l'Université Paris-Est Créteil, étudie la cause sous-jacente du brunissement des vitraux dans plusieurs cathédrales en Europe.

- **Jasmine Viger-Gravel**, postdoctorante au Centre de résonance magnétique nucléaire à très hauts champs de Lyon (CRMN, CNRS/Univ. Claude Bernard-Lyon 1/ENS Lyon), dont le projet de recherche vise à caractériser la structure des nanocristaux par des techniques innovantes de RMN hyperpolarisée, afin d'établir des relations entre structure et activité pour, à terme, synthétiser les matériaux qui seront utilisés dans des dispositifs de conversion et de stockage d'énergie plus durables.

• Communiqué de presse : [www.fondationloreal.com/documents/d546e9ee-f1e1-4290-8713-fb0f6ca8db0a/download?lang=fr](http://www.fondationloreal.com/documents/d546e9ee-f1e1-4290-8713-fb0f6ca8db0a/download?lang=fr)

## Recherche et développement

## Vers un nouveau traitement contre le cancer du foie



Scintigraphie couplée à un scanner d'un patient 1 h après injection de 1850 MBq de 188Re-SSS/Lipiodol. Les zones d'intense fixation (en jaune) confirment la localisation du produit au niveau de la tumeur. Courtesy of Pr. Eugène Garin.

Le cancer du foie le plus fréquent est le carcinome hépatocellulaire ou hépatocarcinome (CHC), une tumeur du foie dont le pronostic est très sombre qui survient généralement sur un foie déjà endommagé par une maladie chronique. Il touche essentiellement les hommes et représente environ 90 % des cancers primitifs du foie selon l'Institut National du Cancer.

La radioembolisation est une technique consistant en l'injection sélective d'un produit radioactif dans la tumeur, ce qui permet de délivrer une irradiation très importante sans irradier trop fortement le foie non malade et les autres organes. Le Centre Eugène Marquis et une équipe de l'Institut des Sciences Chimiques de Rennes (UMR CNRS 6226) basée à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (ENSCR) ont développé et breveté un nouveau traitement potentiel à base de Lipiodol® marqué au rhénium-188, pour

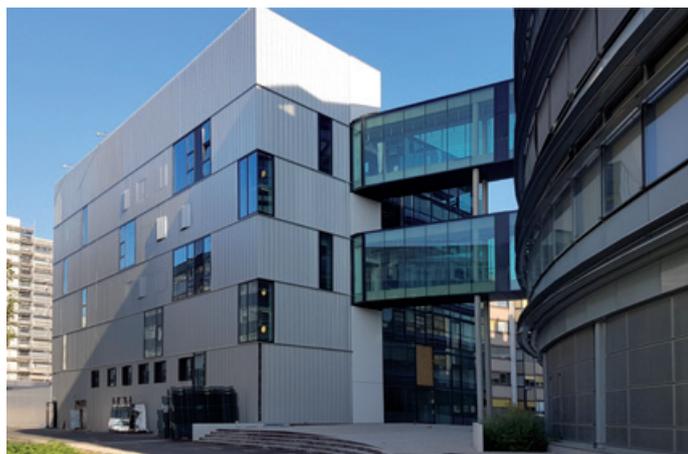
la radioembolisation des CHC. Ce radioisotope, avec une demi-vie courte de 17 h, émet des électrons de forte intensité permettant de détruire les cellules tumorales, ainsi que des photons en faible quantité, permettant de suivre la fixation du produit par scintigraphie, sans irradier l'entourage du patient. Un essai clinique de phase 1 est actuellement en cours de réalisation au Centre Eugène Marquis afin de valider la tolérance de ce traitement. Les premiers résultats, portant sur la dosimétrie et la biodistribution, viennent d'être publiés\*.

• Source : ENSCR, 05/11/19.

\* Delaunay K. et al., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2019, 46, p. 1506.

<https://doi.org/10.1007/s00259-019-04277-9>

## Inauguration d'Isis-2



Isis-2, l'extension de l'Institut de science et d'ingénierie supramoléculaires (Isis), a été inauguré en octobre dernier en présence des chercheurs de l'Institut : Richard Schrock (prix Nobel 2005), Amir Hoveyda, Thomas Ebbesen (médaille d'or 2019 du CNRS), Joseph Moran et Paolo Samorì, qui ont présenté leurs travaux au public.

L'Isis, unité mixte de recherche du CNRS et de l'Université de Strasbourg créée en 2002 par Jean-Marie Lehn (prix Nobel 1987), a pour vocation d'effectuer une recherche pluridisciplinaire aux interfaces entre la chimie, la physique et la biologie, dans une logique de rayonnement international grâce à l'accueil de chercheurs de très haut niveau et de toutes nationalités. Outre Jean-Marie Lehn, l'Isis compte parmi ses membres Martin Karplus (prix Nobel 2013) et Jean-Pierre Sauvage (prix Nobel 2016).

La nouvelle infrastructure, financée par l'État dans le cadre de l'opération Campus avec la Région Grand Est et l'Eurométropole de Strasbourg, accueille de nouveaux laboratoires de chimie pour développer l'activité de recherche au plus haut niveau international. Les nouveaux espaces se déploient sur 3 250 m<sup>2</sup>, avec deux laboratoires seniors (dirigés par des scientifiques de renommée internationale et de tous horizons), trois laboratoires juniors (destinés à accueillir temporairement de jeunes chercheurs auxquels sont donnés les moyens de développer une recherche originale indépendante) et trois nouvelles antennes industrielles.

Dans le cadre du contrat de plan État-Région (CPER) 2015-2020, Isis a bénéficié du financement d'un spectromètre RMN 500 MHz, équipement installé dans la nouvelle extension.

L'Université de Strasbourg a également intégré un datacenter pour héberger des serveurs mutualisés et écoresponsables, afin de répondre à la nécessité de sécuriser son système d'information et de renforcer les outils informatiques pour l'ensemble des laboratoires de recherche du site alsacien.

Grâce à l'intégration d'un système permettant la récupération de chaleur dégagée par les serveurs, celle-ci sera utilisée pour chauffer les laboratoires du bâtiment et les bâtiments à proximité. En période estivale, un système de géothermie permet de refroidir les serveurs.

Enfin, Isis-2 accueille les Bureaux de deux fondations, acteurs indispensables pour de nombreux projets de recherche dans toutes les disciplines : la Fondation de l'Université de Strasbourg et la Fondation pour la recherche en chimie.

• Source : Université de Strasbourg, 15/10/19.

## Industrie

### Une plateforme d'échange entre laboratoires



Saluons l'initiative de l'ancien président du RJ-SCF Nord-Pas-de-Calais (2012-2014) puis vice-président du RJ-SCF Centre-Ouest (2015-2018), Romain Sallio, qui a conçu ROSACHEM, une plateforme collaborative web de mise en relation pour permettre l'échange de produits chimiques et de services entre les laboratoires adhérents.

Cette idée a germé lors de son postdoctorat (ICOA, Univ. d'Orléans) en partant d'un constat : de plus en plus de produits restent stockés au sein des laboratoires sans être utilisés. Les raisons principales sont le besoin d'une faible quantité de produit par rapport au conditionnement proposé par le fournisseur ou encore le coût de destruction relativement élevé. Un an après, pendant lequel il s'est formé à la création d'entreprise, a étudié le marché et demandé l'appui de juristes et d'un consultant en transport de matières dangereuses notamment, cette solution innovante, qui s'inscrit dans une démarche de développement durable, est prête à être lancée. Lutter contre le gaspillage, ça marche aussi pour les laboratoires !

**S. Bléneau-Serdel**

• [www.rosachem.com](http://www.rosachem.com)

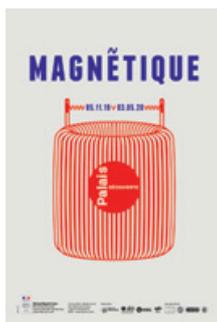
### Recyclage des polymères haute performance

En partenariat avec Agiplast, un leader mondial de la fabrication et de la régénération de composites plastiques techniques, l'activité Polymères techniques d'Arkema annonce un nouveau programme de recyclage des polyamides et des fluoropolymères PVDF haute performance, Virtucycle™, permettant à ses clients de s'associer dans des projets de recyclage post-industriel et post-consommation concernant ses polymères de spécialité.

Ce programme répond à la volonté des utilisateurs de polymères de spécialité de rechercher des produits plus durables, car il ne s'agit pas simplement de recycler, mais de sauvegarder dans une large mesure les propriétés originelles des polymères haute performance afin de leur donner une seconde vie. Il s'inscrit dans l'engagement du groupe en matière de développement durable et de responsabilité sociétale.

• Source : Arkema, 15/10/19.

### Exposition Magnétique



Éoliennes, plaques à induction, cartes bancaires, ordinateurs... le magnétisme nous entoure. Cette exposition invite à découvrir ses principes et effets à l'origine de nombreuses applications de notre vie quotidienne.

Le parcours expérimental se termine par la présentation de certaines expériences menées au sein d'un laboratoire de recherche dans le domaine des matériaux, l'Institut Jean-Lamour (UMR

CNRS/Univ. de Lorraine), dont une partie de l'activité est consacrée à la création de nanomatériaux aux propriétés magnétiques nouvelles, et qui a conçu cette exposition produite par l'Institut, le CNRS, l'Université de Lorraine et la Société Française de Physique (SFP).

En février et mars, un cycle de conférences complète l'exposition.

• Jusqu'au 3 mai 2020 au Palais de la découverte, Paris.

[www.palais-decouverte.fr/fr/au-programme/expositions-temporaires/magnetique](http://www.palais-decouverte.fr/fr/au-programme/expositions-temporaires/magnetique)

### Noël pour futur.e.s chimistes...



La classe de chimie (réf. 9456) de Playmobil (photo : S. Bléneau-Serdel/SCF).

Professeur et élèves... en pleine expérience de chimie : c'est le thème de cette boîte « city life » proposée par la célèbre marque de jouets allemande. Un cadeau pour petit.e.s chimistes en devenir (ou plus grand.e.s...) ?

## Enseignement et formation

### Une nouvelle classe préparatoire postbac à l'ENSCR

À la rentrée 2020, le Cycle Intégré Tremplin Ingénieur (CITI) opéré par l'École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (ENSCR)\* accueillera une trentaine de bacheliers STL (sciences et technologies de laboratoire), spécialité sciences physiques et chimiques en laboratoire (SPCL). Cette classe préparatoire postbac leur permettra de suivre un cursus adapté en deux ans, puis d'accéder à l'une des vingt écoles d'ingénieurs de la Fédération Gay-Lussac (FGL). Le programme du CITI, pensé pour faciliter l'apprentissage progressif des bacheliers STL, mêlera à la fois des cours en TD et des travaux pratiques afin de fournir un enseignement approfondi en chimie. C'est la première fois qu'un cursus entièrement destiné aux diplômés d'un baccalauréat technologique est créé et incubé au sein d'une école d'ingénieurs. Avec ce cycle tremplin sans équivalent en France, la FGL diversifie son recrutement et rend plus accessible le diplôme d'ingénieur chimiste.

Cette formation est proposée dès décembre 2019 sur la plateforme Parcoursup.

\* Voir l'article sur les cent ans de l'école p. 50.

• Source : FGL/ENSCR, 17/10/19.

# 3<sup>e</sup> Colloque Français de Chimie du Fluor

Du 25 au 28 Mai 2020

Forges-les-Eaux (Normandie)

**Conférenciers Invités:**

Fannie Alloin (LEPMI, Grenoble)  
 Nicolas Batisse (ICCF, Clermont-Ferrand)  
 Tatiana Besset (COBRA, Rouen)  
 Thierry Brigaud (LCB, Cergy-pontoise)  
 Denis Giguère (Laval-Canada)  
 Vincent Ladmiral (IAM, ICGM-Montpellier)  
 Jérôme Lhoste (IMMM, Le Mans)  
 Joël Mercier (UCB Pharma)  
 Antonio Togni (ETH Zurich)

**Site Web:** <http://www.lab-cobra.fr/cfcf2020>

**Contact:** [cfcf2020@insa-rouen.fr](mailto:cfcf2020@insa-rouen.fr)

01 Octobre 2019	15 Janvier 2020	15 Mars 2020
Ouverture des inscriptions	Date limite (communication orale)	Date limite (poster et tarif anticipé)

### La FGL consolide sa coopération avec la Chine

La formation d'ingénieurs franco-chinoise en chimie proposée depuis 2009 à Shanghai par la Fédération Gay-Lussac (FGL) en partenariat avec l'East China University of Science and Technology (ECUST) vient d'être reconnue initiative d'excellence par le ministère chinois de l'Éducation. Ce programme de formation, dit « ECUST », devient **Institut franco-chinois** (IFC) Chimie Shanghai (International Elite Engineering School). Son objectif : former des ingénieurs chinois de haut niveau, trilingues, qui faciliteront demain le développement en Chine de sociétés françaises et européennes, mais aussi l'implantation en France d'entreprises chinoises tournées vers l'international.

Les étudiants du deuxième Institut franco-chinois de la FGL, **Chimie Pékin** (BUCT-Paris Curie Engineering School) ont effectué leur troisième rentrée universitaire. Créée en 2017 par un consortium d'écoles de la FGL (Chimie ParisTech – coordinateur, CPE Lyon, ENSCL, ENSGTI Pau et Toulouse INP ENSIACET), en partenariat avec la Beijing University of Chemical Technology (BUCT), l'école d'ingénieurs vient d'accueillir 212 élèves chinois (77 en première année et 35 % de filles). Chimie Pékin dispense à la fois un cursus préparatoire de trois ans de type classe préparatoire intégrée et une formation d'ingénieur à la française qui répond aux critères de délivrance de diplômes chinois et du titre d'ingénieur en France. Au cours du cycle ingénieur, les étudiants choisissent une spécialité : sciences des matériaux, génie chimique ou bio-ingénierie. L'accueil à Pékin d'élèves-ingénieurs du réseau de la FGL sera aussi possible.

• Source : FGL, 13/11/19.



## Le travail de recherche Production de savoirs et pratiques scientifiques et techniques

C. Lanciano-Morandat

384 p., 26 €

CNRS Éditions, 2019

La production de savoirs et les pratiques scientifiques, résumées sous le vocable « recherche », ont fait l'objet de nombreux travaux. L'originalité et l'importance de cet ouvrage résultent de la position particulière de l'auteure. Sociologue du travail à l'origine, elle a été pendant de nombreuses années au contact des chercheurs, de leurs questionnements et de leurs préoccupations en étant membre de la Direction de l'ancien Département de chimie du CNRS. Sans quitter son statut d'observatrice et de spécialiste, mais toujours avec empathie, elle analyse ce qu'elle a compris des ressorts de cette activité particulière, qu'il s'agisse des étudiants, doctorants et autres praticiens de la recherche, publique ou privée, de leurs liens personnels ou institutionnels.

En effet, qu'elle soit académique ou industrielle, la recherche est « un travail ». Ce travail, jusqu'ici peu étudié par les sociologues, fut un champ d'investigation menées depuis trente ans par l'auteure, tant dans les laboratoires des organismes de recherche et des universités que dans les industries, les startups, pour cerner les objets et les pratiques de ces travailleurs.

Dans un langage simple et accessible, elle décortique les divers aspects du « travail de recherche », leurs ambiguïtés quant à l'équilibre nécessaire entre autonomie et responsabilité individuelle d'une part, financements, donc précarité – qu'il s'agisse du statut des personnels (bourses) ou des travaux eux-mêmes –, et en conséquence, l'insertion dans des processus décidément mondialisés qui imposent souvent leur rythme propre et contraignant à une activité associant structurellement passion et routine,

autonomie et organisation, notamment institutionnelle (comme pour tout travail, fût-il de recherche).

L'ensemble constitue un paysage mouvant, exigeant à la fois une mobilisation intense des acteurs et la remise en question permanente de leurs choix, et singulièrement de leur légitimité, travailleurs permanents ou non, du secteur industriel ou public.

Les objectifs de la recherche dite académique est la production de savoirs et ceux de l'industrie, des innovations de pratiques scientifiques et techniques. Mais depuis quelque temps, ces deux activités semblent se « brouiller » et s'entrecroiser.

L'organisation du travail de recherche au cours des décennies écoulées reflète les diverses options qui ont été prises, de manière souvent plus intuitive (spontanée ?) que rationnelle. Dans les deux secteurs, public comme privé, l'auteure souligne la difficulté à organiser et à gérer les collectifs en constatant leurs différences en matière de conditions de travail et d'emploi, et surtout dans la relation avec les structures hiérarchiques, davantage liées à une personnalité dans le monde académique et généralement organisées par le management pour l'industriel.

Cette dichotomie (chap. 3) s'atténue du fait de la convergence des pratiques des dispositifs de gestion : la recherche académique s'organise de façon réticulaire comme la recherche industrielle et n'hésite plus à externaliser une partie de son activité, tout en effectuant des tâches de service pour certains clients ; la recherche industrielle, quant à elle, se rapproche de plus en plus d'un objectif de commercialisation à court terme des produits sur un marché prédéterminé.

Il en résulte notamment un questionnement sur l'évolution des usages et principes de la propriété intellectuelle. Mais aussi une division du travail par compétences scientifiques et techniques définies.

Ces réflexions, très soigneusement argumentées comme tout bon travail de recherche, conduisent à interroger l'évolution en cours du travail de recherche vers une unicité de l'appareil social de recherche : transformations des liens personnels qui s'entremêlent pour

conduire à un « métissage », au bénéfice de chacune des parties. Les institutions pérennes comme les universités (et les établissements publics de recherche) et les entreprises s'ouvrent d'abord sur des réseaux mixtes productifs de savoirs scientifiques et techniques, à la fois fluctuants et mondialisés, en fonction des besoins exprimés ou ressentis, externes ou internes. Cette évolution se traduit par la mise en œuvre « opportuniste » d'une réorganisation permanente vers ce qui pourrait être un appareil unique de recherche. Il s'en suit le risque (la réalité ?) d'une main d'œuvre précaire, jeune, ubiquiste et ultra spécialisée dans des domaines pointus de recherche, dirigée par des notables/financiers, eux-mêmes indétrônables et parfois anonymes, représentant leur institution. L'auteure s'interroge, et le lecteur avec elle, sur la manière dont cette nouvelle configuration en émergence pourra être gouvernée et quelles sont les possibilités (risques) d'arriver à une « ubérisation » de la recherche, préalable ou indicatrice de celle de la société civile toute entière.

Marie-Claude Vitorge



## Comprenons-nous vraiment la mécanique quantique ?

2<sup>e</sup> édition, révisée et augmentée

F. Laloë

616 p., 69 €

CNRS Éditions/EDP Sciences,  
Collection Savoirs actuels, 2018

Six cent pages pour cette question de l'interprétation de la mécanique quantique, plus de sept cent références... C'est que la question n'est absolument pas simple, même traitée par Franck Laloë, qui a toujours montré un goût pour ce sujet, à côté de ses travaux de recherche et d'enseignement : il est l'un des auteurs du classique *Mécanique quantique*, avec Claude Cohen-Tannoudji et Bernard Diu.

Et c'était bien l'auteur rêvé pour aborder la question de la « compréhension » de la mécanique quantique, alors même que cette dernière est une discipline de base, pour toutes les universités, qu'elle est « opérativement » imposée dans une bonne partie de l'industrie, jusqu'à l'industrie alimentaire que je connais mieux, où les nanoparticules font aujourd'hui l'objet de chaudes discussions, même si certains n'y voient encore que l'augmentation de la surface spécifique, et non des propriétés émergentes. Mieux, même ceux qui pensent en être éloignés en sont en réalité très proches, parce que les méthodes d'analyse ou de caractérisation sont souvent des méthodes spectroscopiques, où le comportement quantique est évidemment essentiel.

Pourtant, les paradoxes arrêtent tous ceux qui vont plus loin que le manie-ment formel. Comment un objet microscopique peut-il être à la fois onde et particule (je gauchis volontairement la formulation pour créer le paradoxe) ? Pourquoi les interférences dans une expérience à deux fentes, alors que l'on voit des taches localisées quand on envoie les photons un à un (une expérience qui troublait Richard Feynmann) ? Comment de l'information pourrait-elle se propager plus vite que la vitesse de la lumière, quand des particules sont intriquées ?

Les manuels de physique ou de chimie quantique ne s'attardent généralement pas sur ces questions, qui méritaient un éclairage où l'on dépasse la discussion entre Albert Einstein et Niels Bohr, en évoquant l'ensemble des travaux effectués depuis cet épisode historique, notamment avec le théorème de Bell et, surtout, la prise en compte des progrès expérimentaux des dernières décennies. L'équipe du Laboratoire Kastler-Brossel, autour de Gilles Cohen-Tannoudji, a bien contribué à ces évolutions récentes, notamment avec le suivi d'atomes uniques, réalisant expérimentalement de nombreuses expériences qui n'étaient que des expériences de pensée, lorsque les pères de la physique quantique s'interrogeaient sur la « signification » de cette dernière.

Disons-le, le livre n'est pas un de ces livres de vulgarisation exempts d'équations. Mais il les introduit pour mieux faire comprendre la nature des discussions ou des interprétations, et l'on voit mal comment il aurait pu faire autrement pour discuter de la subtilité des interprétations concurrentes. D'ailleurs,

## La Jaune & la Rouge

N° 749, novembre 2019



Le magazine consacre un **dossier** à « **La chimie** », une discipline reine à l'École polytechnique lors de la création de cette dernière qui semblait s'être quelque peu effacée mais qui a retrouvé aujourd'hui toute sa place avec d'innombrables applications dans tous les domaines des techniques et de l'industrie, du biologique à l'informatique à l'environnement. La chimie est partout et, partout, elle crée...

Au sommaire : Tout est chimie, par Thierry Gacoin ; La chimie à l'École polytechnique : un héritage pour l'avenir, par Samir Z. Zard ; Évolution de la chimie organique depuis 1900, par Nguyen Trong Anh ; Les éléments chimiques et la classification de Mendeleïev : 150 ans de science et d'histoire, par Grégory Nocton ; Alexandre de Chancourtois (X1838), précurseur de Mendeleïev, par Sarah Hijmans et Pierre Avenas ; Produire des molécules C1 à partir de ressources renouvelables, par Thibault Cantat, Emmanuel Nicolas et Arnaud Imberdis ; Les alternatives au pétrole dans le domaine des caoutchoucs, par Nicolas Seeboth ; L'industrie chimique française, un second qui résiste derrière l'Allemagne, par Hervé Joly ; Le nickel innove, par Philippe Ribagnac ; Nanotechnologies : les chimistes au cœur des dernières avancées, par Sophie Carencoc ; Le profilage des stupéfiants : quand les mathématiques appuient la chimie, par Yann Marchal et Philippe Hérard ; CRISPR-Cas9 : aubaine ou danger pour l'humanité ?, par Gilles Gasser ; La chimie, par Pierre Avenas.

• [www.lajauneetlarouge.com/magazine/749](http://www.lajauneetlarouge.com/magazine/749)

## Bulletin de l'Union des professeurs de physique et de chimie (« Le Bup »)

La rédaction de *L'Actualité Chimique* a sélectionné pour vous les articles suivants :



### N° 1017 (octobre 2019)

- Jeu d'évasion dans une classe de seconde, par S. Zimmer et D. Martin.
- Systèmes de grandeurs (partie 1.1 : Définir, utiliser et redéfinir les unités), par M. Melzani.
- L'électro-synthèse : une technique éco-respectueuse pour l'oxydation électrochimique des alcools, par L. Solé-Violán et B. Devallez.

### Concours « Mendeleïev 2019 »

- Le manuscrit de Dmitri, par A. Burg, S. Picaud et M. Villard.
- Tableau périodique 2.0, par C. Darrieux, J. Perrigouard et R. Gorisse.
- La cible de Mendeleïev, par E. Flamand, N. Perie et Le club des 5.

• [Sommaires complets, résumés des articles et modalités d'achat sur www.udppc.asso.fr](http://www.udppc.asso.fr)

on n'oubliera pas, en ouvrant ce livre passionnant, qu'il contient un chapitre de rappels mathématiques et d'annexes parfaitement utiles.

**Hervé This**



## Survivre au péril plastique Des solutions à tous les niveaux

M. Combe

256 p., 20 €

Rue de l'échiquier, 2019

L'enquête menée par l'auteur est accessible à tout public. Elle a été réalisée

avec le concours de nombreux intervenants représentant d'une part des ONG, des fondations, experts et responsables politiques, et d'autre part, des chercheurs académiques et des représentants d'entreprises.

Après un état des lieux sur la production de matières plastiques (quantité et qualité), les principales applications de ces matériaux sont présentées. L'auteur retrace bien la genèse pétrochimique actuelle et la nécessaire diversification des matières premières utilisables pour la formulation de nouveaux polymères avec des propriétés biodégradables ou compostables.

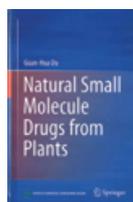
Il met en exergue la gestion chaotique actuelle des déchets plastiques quel que soit le pays, y compris la France : absence ou carence du recyclage, impacts sur l'environnement, sur la faune

animale (en particulier les espèces menacées) et la santé humaine (qualité des eaux, fruits de mer, présence généralisée de nanoparticules dans les organismes vivants)...

Dans l'immédiat, il y a nécessité de mettre en place certaines filières de nettoyage des eaux (quelques filières de démonstration sont présentées). Des propositions pour limiter l'emploi de plastiques (par exemple à usage unique) et les rejets dans l'environnement, pour recycler une grande majorité des matériaux dont l'usage est maintenu... sont formulées.

Enfin, dans un chapitre « Repenser l'usage des plastiques », des pistes innovantes comme l'écoconception, de nouveaux matériaux polymères en fonction des usages, l'utilisation de matières premières renouvelables, le recyclage des plastiques... sont autant de pistes d'intérêt pour changer de paradigme ! En conclusion, la situation actuelle complexe des plastiques sera d'autant plus rapidement solutionnée que le citoyen du monde sera mieux informé et aura les moyens de privilégier les produits et solutions préconisés.

**Joël Barrault**



### Natural small molecule drugs from plants

G.-H. Du  
741 p., 207,99 €  
Springer, 2018

Ce gros ouvrage est une véritable encyclopédie sur les plantes médicinales, principalement issues de la pharmacopée chinoise. Il comporte sept chapitres sur les traitements des maladies vasculaires, neuropsychiatriques, inflammatoires, cancéreuses et infectieuses, chacun étant rédigé par un auteur chinois et l'auteur principal, et 120 molécules sont ainsi présentées !

Chaque exemple est traité en quatre pages maximum, sur un même plan : résumé d'introduction, nomenclature, formule structurale, pharmacologie, applications cliniques, propriétés physiques, indications pharmaceutiques, histoire et indications sur la recherche et le développement (notamment les

aspects synthétiques), applications cliniques, une belle figure de la plante concernée et une dizaine de références de la littérature récente avec chaque fois une mise au point. Les molécules sont classées par ordre alphabétique, ce qui justifie l'absence d'un index.

Un ouvrage de référence sur les plantes médicinales, qui peut être consulté par un grand public.

**Jean-Pierre Foulon**



### Les fondements de la détermination des structures moléculaires

S. Duckett, B. Gilbert, M. Cockett  
178 p., 20 €  
EDP Sciences, 2017

Ce livre de la collection « Enseignement Sup-Chimie » s'adresse aux étudiants en chimie, en première année d'université. Il présente un grand nombre de stratégies expérimentales pour déterminer l'arrangement géométrique des atomes formant la molécule à étudier, en s'appuyant sur les méthodes basées sur l'interaction d'un photon ou d'un électron avec la molécule.

Après une vue d'ensemble des niveaux d'énergie et du spectre électromagnétique des molécules (premier chapitre), le livre s'organise en cinq autres chapitres. Il commence par les techniques spectroscopiques de haute résolution (spectroscopie microonde, infrarouge et Raman) qui fournissent en particulier les longueurs de liaison. Le chapitre suivant montre comment les spectroscopies infrarouge et électronique permettent d'identifier les groupes fonctionnels et informent sur les propriétés de symétrie de ces molécules. La RMN est ensuite discutée ainsi que sa capacité à décrire l'environnement des noyaux magnétiques. Suit la spectrométrie de masse, qui permet de déterminer la masse d'une molécule et de comprendre comment ses principaux fragments étaient reliés entre eux. Dans le dernier chapitre, il est montré comment les méthodes de diffraction des rayons X permettent de déterminer les structures des molécules les plus complexes.

Chaque chapitre expose les principes de base de la technique, l'interprétation des spectres, les applications dans différents domaines (radioastronomie, analyse chimique, science des matériaux, biologie, médecine) et se termine par des exercices avec corrigé.

De par ses qualités didactiques, ce livre est à recommander aux étudiants en chimie qui entrent à l'université. Il leur donnera le goût de la recherche expérimentale appliquée à la détermination des structures moléculaires.

**Nicole Jaffrezic**



### Pourquoi faut-il toujours repeindre la tour Eiffel ? Une histoire de rouille

V. L'Hostis, D. Féron  
104 p., 14 €  
EDP Sciences,  
Collection Bulles de sciences, 2019

Ce petit livre de vulgarisation illustre en une centaine de pages les principaux aspects de la corrosion. Avec une image sportive de course à pied, les auteurs abordent avec beaucoup d'humour tout au long du texte les notions de base sur la corrosion. Ils expliquent en effet les phénomènes thermodynamiques sans loi de Nernst ni diagramme de Pourbaix ; de même, les aspects cinétiques sont évoqués sans notion de surtension ou courbe tension-potentiel. Bravo !

Les définitions importantes sont présentées dans des vignettes spéciales. Une remarque : il est surprenant mais audacieux de présenter une étude qualitative des piles en seconde partie de rédaction. À signaler : un très beau chapitre où les auteurs démontrent comment la lutte contre la corrosion peut être écologique avec les principes de la chimie verte. On notera aussi des remarques anecdotiques, comme l'instant de l'ajout de sel dans la cuisson de l'eau pour ne pas corroder sa casserole ! Je voudrais insister sur un beau chapitre traitant de la corrosion dans les arts avec des exemples nombreux et parfois surprenants. Bref, un ouvrage qui sera utile aux professeurs de lycée pour illustrer leurs cours.

**Jean-Pierre Foulon**

15-16 janvier 2020

## Energy storage 2020

Berlin (Allemagne)

[www.wplgroup.com/aci/event/energy-storage-conference](http://www.wplgroup.com/aci/event/energy-storage-conference)

22-24 janvier 2020

## International symposium on chemical biology

Genève (Suisse)

<https://symposium.nccr-chembio.ch>

23-24 janvier 2020

## JCC 2020

*Journées de chimie de coordination*

Marseille

<http://frenchbic.cnrs.fr/JCC2020>

28-29 janvier 2020

## « Face au changement climatique, le champ des possibles »

*Colloque de l'Académie des sciences*

Paris

### Inscription obligatoire

[www.academie-sciences.fr/fr/Colloques-conferences-et-debats/changement-climatique.html](http://www.academie-sciences.fr/fr/Colloques-conferences-et-debats/changement-climatique.html)

29-31 janvier 2020

## Journées Jeunes chercheurs

Caen

[www.sct-asso.fr/yrfm.html](http://www.sct-asso.fr/yrfm.html)

6 février 2020

## Forum Horizon Chimie

*Rencontre industriels-étudiants*

Paris

<https://forumhorizonchimie.fr>

18-20 février 2020

## GRUTTEE 2020

*13<sup>e</sup> Congrès international du Groupement de recherche universitaire sur les techniques de traitement et d'épuration des eaux*

Rennes

<https://gruttee2020.sciencesconf.org>

19-20 février 2020

## Medicinal chemistry 2020

Amsterdam (Pays-Bas)

<https://medicinalchemistry.euroscicon.com>

19-21 février 2020

## ChemCYS 2020

*Chemistry conference for young scientists*

Floreal (Belgique)

<https://chemcys.be/index.php>

24-25 février 2020

## Analytical chemistry 2020

Berlin (Allemagne)

<https://analyticalchemistry.euroscicon.com>

26-27 février 2020

## 15<sup>th</sup> Carbon dioxide utilization summit

Orlando (FL, États-Unis)

[www.wplgroup.com/aci/event/co2-us](http://www.wplgroup.com/aci/event/co2-us)

28-29 février 2020

## Village de la chimie

*des sciences de la nature et de la vie*

Paris

Objectif : faire découvrir les métiers de la chimie et ses formations aux jeunes.

[www.villagedelachimie.org](http://www.villagedelachimie.org)

2-3 mars 2020

## Intersoil 2020

*International conference on soils, sediments and water*

Bruxelles (Belgique)

[www.webs-event.com/webs/fr/event/intersoil](http://www.webs-event.com/webs/fr/event/intersoil)

4-5 mars 2020

## Hydrogen & fuel cells energy summit

Lisbonne (Portugal)

[www.wplgroup.com/aci/event/hydrogen-fuel-cells-energy-summit](http://www.wplgroup.com/aci/event/hydrogen-fuel-cells-energy-summit)

6 mars 2020

## FICS 2020

*French industrial chemistry symposium*

Paris

Voir p. 65.

<https://fics2020.sciencesconf.org>

15-18 mars 2020

## CIFRAC 2020

*Congrès international francophone de chimie*

Skanès (Tunisie)

[www.sctunisie.org/cifrac2020](http://www.sctunisie.org/cifrac2020)

15-20 mars 2020

## École Énergies & recherches

Fréjus

Organisée par l'Ademe, le CEA, le CNRS et IFPEN, avec EDF et Total.

<http://eer.in2p3.fr>

17-20 mars 2020

## JIREC 2020

*Journées de l'innovation et de la recherche*

*pour l'enseignement de la chimie*

Toulouse

Thème : Chimie de synthèse et synthèses en chimie.

Voir p. 66.

[www.societechimiquedefrance.fr/JIREC-2020-a-Toulouse.html](http://www.societechimiquedefrance.fr/JIREC-2020-a-Toulouse.html)

19-20 mars 2020

## ECC 2020

*3<sup>rd</sup> European chemistry conference*

Rome (Italie)

<https://europeanchemistry.madridge.com>

23-26 mars 2020

## 12<sup>th</sup> PBP world meeting

*Pharmaceutics, biopharmaceutics and pharmaceutical technology*

Vienne (Autriche)

[www.worldmeeting.org/home](http://www.worldmeeting.org/home)

23-27 mars 2020

## Snow cover, atmospheric precipitation, aerosols: chemistry and climate

Irkoutsk (Russie)

<http://snow-baikal.tw1.ru/index-eng>

25-26 mars 2020

## Colloque Polymères, sport & loisirs

Chambéry

[www.sfip-plastic.org/evenements/1546](http://www.sfip-plastic.org/evenements/1546)

25-26 mars 2020

## Forum Labo 2020

*Salon des fournisseurs de matériels et services pour le laboratoire*

Lyon

[www.forumlabo.com](http://www.forumlabo.com)

Vous trouverez de nombreuses autres manifestations sur le site de la SCF : [www.societechimiquedefrance.fr](http://www.societechimiquedefrance.fr), rubrique Manifestations.

## Prix des divisions 2019

### Chimie de coordination

#### Prix de thèse

##### Appel à candidatures

Depuis l'an passé, le Bureau de la division (DCC) attribue un prix de thèse pour récompenser des travaux d'excellence réalisés par un.e doctorant.e dans le domaine de la chimie de coordination, membre de la SCF (la DCC étant sa division principale) et ayant soutenu sa thèse en 2019.

Le dossier, constitué d'un CV (avec entre autres la liste des publications et communications aux colloques), du manuscrit de thèse, d'un résumé détaillé de celle-ci (5 p. max.), d'une copie des rapports avant soutenance et du procès-verbal de soutenance, d'une lettre de soutien motivée du/des directeur(s) de thèse et d'une copie de la carte d'adhérent à la SCF en cours de validité, doit être adressé par courrier électronique (un seul envoi, format doc ou pdf) à Anna Proust\*, présidente de la division, pour examen par le Bureau, avant le **1<sup>er</sup> janvier 2020**.

\*anna.proust@sorbonne-universite.fr

### Interdivision Énergie

#### Prix Recherche chimie et énergie

##### • Marc Robert



Professeur à l'Université Paris Diderot et membre senior de l'Institut Universitaire de France, Marc Robert dirige l'équipe « Réactivité et catalyse par transfert d'électron » (UMR CNRS 7591) au sein du Laboratoire d'Électrochimie Moléculaire. Ses travaux sont actuellement centrés sur l'électrocatalyse et la catalyse pour l'énergie, notamment pour l'activation de petites molécules comme  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{N}_2$ .

Le prix Recherche chimie et énergie 2019 lui est décerné pour sa contribution à la découverte de catalyseurs moléculaires très efficaces, à base de métaux abondants (Fe...) pour l'électroréduction de  $\text{CO}_2$  en CO ou méthanol, et la photoréduction de  $\text{CO}_2$  en  $\text{CH}_4$ . Ces travaux s'appuient sur une modélisation approfondie de la réactivité chimique sous transferts d'électrons.

Marc Robert est auteur de 131 publications (indice h : 48) et détenteur de sept brevets.

#### Prix Innovation chimie et énergie

##### • Jean-Pierre Simonato



Jean-Pierre Simonato est directeur de recherche au CEA-Grenoble (DRT-LITEN). Au sein du Laboratoire d'Innovation pour les Technologies des Énergies Nouvelles et les Nanomatériaux, il est responsable « ressourcement et collaborations scientifiques ».

Le prix Innovation chimie et énergie 2019 lui est décerné pour ses travaux sur les nanofils métalliques, qui ont conduit à des innovations dans le domaine des électrodes transparentes. Utilisées depuis la Seconde Guerre mondiale en tant que films chauffants pour le désembuage des cockpits d'avion, les électrodes transparentes ont trouvé depuis bon nombre d'applications, notamment dans des dispositifs optoélectroniques (téléphones, écrans émissifs, capteurs tactiles...), et pour des systèmes relevant du domaine de l'énergie : cellules solaires pour la récupération d'énergie, éclairage souple à basse consommation d'énergie et bas coût, ou encore vitrage intelligent (« smart windows ») pour le confort et l'économie d'énergie par la gestion des flux thermiques (bâtiments à énergie positive par régulation). Auteur de 75 publications (indice h : 27), Jean-Pierre Simonato a déposé 75 brevets. Un transfert industriel sur les nanofils d'argent a été notamment réalisé en 2017, avec cession d'une licence d'exploitation à la société Protavic International.

#### Prix de thèse Recherche chimie et énergie

##### • Gaurav Assat



Docteur en physique et chimie des matériaux de Sorbonne Université (décembre 2018), Gaurav Assat a préparé sa thèse au Collège de France sous la direction de Jean-Marie Tarascon, après un Master of sciences à l'Université du Texas à Austin (E.-U.) et une licence préparée à l'Indian Institute of Technology de Delhi (Inde). Il est actuellement ingénieur de recherche chez Saint-Gobain Recherche.

Le prix de thèse Recherche chimie et énergie 2019 lui est décerné pour son travail sur le mécanisme redox anionique dans les oxydes de métaux de transition riches en lithium. Il a combiné des mesures électrochimiques, spectroscopiques et thermochimiques et une analyse avancée de ces mesures pour éclairer d'un jour nouveau l'origine des limitations de l'efficacité énergétique des cathodes constituées de matériaux lamellaires riches en Li. Ce travail impactera les stratégies de gestion thermique des futures batteries pour véhicules électriques et il a déjà donné lieu à six publications dans des revues internationales à comité de lecture de premier plan.

#### Prix de thèse ORIL Industrie

##### Appel à candidatures

En partenariat avec la SCF, ORIL Industrie lance pour la deuxième année un prix de 1 000 € pour récompenser la meilleure thèse en chimie organique réalisée en Normandie. Conditions d'éligibilité : avoir soutenu sa thèse en 2019 dans le domaine de la chimie organique et être inscrit.e dans une école doctorale normande.

Le dossier (comprenant CV, résumé des travaux de thèse (2 p. max.) accompagné des publications, rapports de thèse et lettre de recommandation du directeur de thèse) doit être adressé par voie électronique\* **avant le 1<sup>er</sup> janvier 2020**.

\*guillaume.journot@servier.com

## SCF21

Le prochain congrès de la SCF  
28-30 juin 2021  
Cité des congrès de Nantes

### Prix de thèse Innovation chimie et énergie

#### • Sophie Bernardet



Docteur en physico-chimie de la matière condensée de l'Université de Bordeaux (nov. 2018), Sophie Bernardet a préparé sa thèse à IFP Energies nouvelles (Solaize) sous la supervision d'Antoine Fécant, et au Centre de Recherches Paul Pascal du CNRS (Pessac), sous la direction de Serge Ravaine et Rénal Backov.

Le prix de thèse Innovation chimie et énergie 2019 lui est décerné pour son travail sur la conversion photocatalytique du CO<sub>2</sub> sur monolithes poreux : une mise en œuvre classique de poudre en couche mince de la réduction photocatalytique d'un mélange CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O montre un optimum d'efficacité à environ 300 μm, alors que la mise en œuvre des nouveaux matériaux monolithiques a permis d'augmenter cette épaisseur utile d'au moins un ordre de grandeur à plus de 4 mm. Cette innovation démontrée dans le cadre de la thèse va dans le sens d'une meilleure utilisation de l'épaisseur du dispositif photocatalytique, permettant ainsi d'être en capacité de charger plus de phase active irradiée par unité de surface. L'utilisation de monolithe macroporeux pourrait ainsi permettre une production de carburants *via* l'énergie solaire avec une empreinte au sol diminuée au moins d'un facteur 10. Quatre brevets et une publication dans une revue internationale à comité de lecture de premier plan sont déjà à l'actif de la lauréate.

### Prix des Sections régionales

#### PACA

#### Prix du doctorant 2019

#### • Thomas Bottein



Thomas Bottein a effectué sa thèse intitulée « Synergetic combination of top-down and bottom-up lithography processes for large scale nanostructures applied to photonics » à l'Institut des Matériaux, de Microélectronique et des Nanosciences de Provence (IM2NP, Aix-Marseille Université/CNRS), sous la direction de David Grosso. Il s'est intéressé à développer des méthodes de micro/nano-fabrication de films minces céramiques nanostructurés pour

des applications photoniques. Les résultats de ses travaux sont de tout premier plan aussi bien d'un point de vue fondamental qu'applicatif (sept publications dans des revues scientifiques de grande qualité, trois brevets internationaux avec du développement). De plus, très dynamique, il a initié un partenariat avec le centre de recherche d'IBM à Almaden en Californie. Le projet qu'il a personnellement porté – et soumis avec David Grosso – a été validé par la direction de la recherche d'Aix-Marseille Université et lui a permis d'être chercheur invité pendant deux mois dans le centre de recherche d'IBM.

#### Prix du doctorant 2020

#### Appel à candidatures

La section SCF-PACA attache une importance toute particulière à la promotion des doctorants qui ont effectué des avancées majeures dans leur domaine de recherche au cours de leur thèse. Ce prix a été créé afin d'encourager la production de travaux de recherche de grande qualité au sein des équipes d'accueil de la région PACA et de récompenser les étudiants qui auront réalisé ces projets. Un prix de 500 euros est attribué à un lauréat chaque année. Il sera remis lors des Journées franco-italiennes de chimie (Toulon, 7-8 avril 2020).

Le dossier (formulaire en ligne\*) doit être retourné par le ou le doctorant.e **avant le 31 janvier 2020** par courrier électronique\*\*.

\*<http://journées-chimie-paca.fr/prix2.html>

\*\*[prix-doctorant@journées-chimie-paca.fr](mailto:prix-doctorant@journées-chimie-paca.fr)

### Manifestations

#### 6 mars 2020

#### FICS 2020

#### 1<sup>st</sup> French industrial chemistry symposium

Paris



Ce symposium organisé par la division Chimie industrielle rassemblera les scientifiques de chimie organique et bioorganique de sociétés actives dans les domaines pharmaceutiques, des cosmétiques et parfums, et de l'agrochimie.

Alors que ce type de symposium est régulièrement organisé au Royaume-Uni, en Allemagne et en Suisse, une telle journée n'avait pas encore eu lieu en France. Il est pourtant d'intérêt

### Témoignages de chimistes : la série continue !

Passionnée par la parfumerie, **Justine Baligand** travaille chez Jardin de France\*. Elle gère la production de parfums et eaux de Cologne, et compose des parfums originaux grâce à ses grandes qualités olfactives.

\*[www.jardindefrance.fr](http://www.jardindefrance.fr)

[https://youtu.be/ve4EhG\\_rl4](https://youtu.be/ve4EhG_rl4)

Retrouvez l'ensemble des vidéos sur [www.societechimiquedefrance.fr/Temoignages-de-chimistes.html](http://www.societechimiquedefrance.fr/Temoignages-de-chimistes.html)





**La prodigieuse histoire du nom des éléments** (avec la contribution de Minh-Thu Dinh-Audouin et la préface de Jacques Livage) rencontre depuis sa sortie un franc succès. Son auteur, Pierre Avenas, vient de se voir décerner un Prix spécial 2019 de l'Académie nationale des sciences, belles-lettres et arts de Bordeaux.

À offrir ou (re)découvrir  
<https://laboutique.edpsciences.fr>

que les chimistes de la synthèse organique collaborent plus intensément avec leurs collègues d'autres disciplines afin de proposer des solutions innovantes d'intérêt pour le développement d'applications industrielles.

Cette manifestation a également pour objectif de conforter les relations entre les mondes académique et industriel et d'offrir aux participants, en particulier aux étudiant.e.s, la possibilité de discussions et d'élargir les réseaux.

La chimie est une science prioritaire dans de nombreux domaines qui nécessite le développement des interfaces avec de nombreuses autres disciplines pour la levée de verrous scientifiques et technologiques et la création de nouvelles molécules, matériaux, procédés... L'objectif de ce symposium est donc de favoriser la concertation et de faire fructifier certains aspects d'approches multidisciplinaires.

Les doctorant.e.s et postdoctorant.e.s sont particulièrement invité.e.s à participer en soumettant des abstracts à la session posters **jusqu'au 6 février 2020**. Ils auront ainsi la possibilité de développer leur réseau et de mieux connaître les différentes opportunités de carrières offertes par l'industrie.

• <https://fics2020.sciencesconf.org>

**17-20 mars 2020**

**JIREC 2020**

**34<sup>e</sup> Journées de l'innovation et de la recherche pour l'enseignement de la chimie**

Toulouse

Placées sous l'égide de la SCF et en particulier de sa division Enseignement et Formation, ces journées auront lieu au Domaine d'Ariane à Mondonville, non loin de Toulouse.

Le thème de cette édition, « **Chimie de synthèse et synthèses en chimie** », s'articule autour de trois questions :

- Quelles sont les approches innovantes en synthèse aujourd'hui ?
- Comment enseigner la synthèse aujourd'hui ?
- Comment enseignants ou élèves font des synthèses au sens général ?

Aux côtés de l'analyse, la synthèse est une des activités principales du chimiste : transformer la matière et créer de nouveaux produits sont les thématiques qui illustreront les

outils et stratégies mis en œuvre en synthèse et procédés. Comment enseigner la synthèse ? Comment apprendre en synthèse ? Quelles stratégies mettre en œuvre dans nos enseignements ? La place du numérique dans les activités pédagogiques, l'apport de l'histoire des sciences, les regards de la didactique de la chimie sur l'enseignement de la synthèse... seront abordés.

La synthèse peut aussi s'entendre comme la capacité à faire rapidement le tour d'une question pour en dégager l'essentiel, relier et résumer. Comment faire ces synthèses de la manière la plus efficace et durable possible ? Quelles sont les stratégies ? Quels sont les écueils à éviter ?

Un thème large, propice à des échanges variés et fructueux. La spécificité et la force des JIREC, c'est surtout l'opportunité unique de rassembler sur un même lieu des enseignants de chimie de tous horizons, du lycée (enseignement général et technologique, BTS et classes préparatoires) à l'université (y compris IUT et écoles d'ingénieurs), avec des conférences plénières pour « nourrir » nos enseignements et des communications orales, posters, ateliers expérimentaux et discussions pour échanger des pratiques sur les plans pédagogique et humain.

• Pour en savoir plus, s'inscrire et soumettre les contributions :

[www.societechimiquedefrance.fr/JIREC-2020-a-Toulouse.html](http://www.societechimiquedefrance.fr/JIREC-2020-a-Toulouse.html)



« Les JCO 2019 [qui ont eu lieu du 29 au 31 octobre dernier à Palaiseau] furent un succès grâce à la participation de tous, celle des sociétaires en premier lieu, avec 650 inscrits venant des mondes académiques et industriels, venus échanger et s'instruire, et je l'espère, imaginer des projets nouveaux [...] »

En général, nos invités ont été impressionnés par le dynamisme, la diversité et la taille de notre communauté, et de ces Journées en particulier. À vrai dire, certains m'ont avoué ne pas s'attendre à une telle audience ! À nous tous donc de faire rayonner la chimie moléculaire de France en nous impliquant toujours plus dans la SCF ! »

Mathieu Sollogoub, président de la DCO (extrait de la *Lettre du Bureau de la division de Chimie organique*, nov. 2019).

## Index des annonceurs

AgileBio	p. 33	EDP Sciences	p. 40
CARLO ERBA	p. 17	Fondation de la Maison de la Chimie	p. 40
CultureSciences-Chimie	p. 49	IFPEN	p. 22

Régie publicitaire : FFE, 15 rue des Sablons, 75016 Paris.  
 Tél. : 01 53 36 20 40 – [www.ffe.fr](http://www.ffe.fr) – contact : [aurelie.vuillemin@ffe.fr](mailto:aurelie.vuillemin@ffe.fr)

## La conversion ascendante de photons

### Où quand les photons s'additionnent...

Certains composés ont la capacité d'émettre de la lumière quand ils sont stimulés par une source d'excitation : ce sont des composés luminescents. Si la source d'excitation est un rayonnement lumineux, on parle alors de photoluminescence, la source étant constituée de photons. Lorsque les photons qui composent la source lumineuse sont absorbés par les composés luminescents, ces derniers accumulent un excès d'énergie et ils passent à un état appelé « état excité » ( $L^*$ , *figure 1a*). En général, une partie de cette énergie est perdue par des interactions avec les molécules avoisinantes et le solvant. Dans la molécule, le passage à l'état excité se traduit par une redistribution de la répartition des électrons dans les orbitales moléculaires. Il est souvent observé que cette redistribution n'est pas stable et que la molécule perd encore un peu d'énergie pour aller vers un état excité intermédiaire  $L^*$ , avant de réémettre de la lumière. Au total, les pertes d'énergie vont conduire à ce que l'énergie des photons réémis sera plus faible que celle des photons absorbés. L'énergie  $E$  d'un photon étant reliée à la longueur d'onde  $\lambda$  par la relation  $E = hc/\lambda$  ( $h \approx 6,63 \times 10^{-34}$  J s est la constante de Planck et  $c \approx 3,0 \times 10^8$  m s<sup>-1</sup> la vitesse de la lumière dans le vide), une perte d'énergie se traduit donc par une augmentation de la longueur d'onde d'émission,  $\lambda_{em}$ , par rapport à la longueur d'excitation,  $\lambda_{exc}$ . Pour décrire ce déplacement vers les basses énergies, on parle de déplacement de Stokes, du nom du physicien anglais qui découvrit le phénomène en 1852 [1].

Dans certains cas beaucoup plus rares, l'état excité intermédiaire peut accumuler un second quantum d'énergie. Ce dernier peut notamment provenir de l'absorption d'un photon de la source lumineuse et le phénomène est appelé absorption de l'état excité (ESA, pour « excited state absorption »). La molécule passe alors à un état excité supérieur  $L^{**}$  et peut potentiellement perdre cette énergie par émission de lumière à une énergie supérieure à celle de l'excitation (à une longueur d'onde inférieure, c'est un processus anti-Stokes), produisant le phénomène de conversion ascendante de photon ou « upconversion » (UC), observé pour la première fois en 1961 grâce à l'arrivée de sources lumineuses très puissantes, les masers [2].

Parfois, l'excès d'énergie menant à  $L^{**}$  ne provient pas de l'absorption d'un second photon, mais d'un transfert d'énergie

entre  $L^*$  et une autre molécule, elle-même à l'état excité. Cette dernière revient à son état fondamental alors que  $L^*$  passe à  $L^{**}$  avant de réémettre un photon. Ce mécanisme fut appelé APT, pour addition de photons par transfert d'énergie, par le Français François Auzel, qui fut le premier à le démontrer expérimentalement dès 1966 dans deux articles successifs [3] et qui est reconnu comme l'un des pères de l'UC [4]. En anglais, l'acronyme APT est traduit par ETU (pour « energy transfer upconversion »).

Si les mécanismes d'ESA et ETU sont les plus efficaces en termes de conversion ascendante de photons, il est cependant important de noter qu'il en existe d'autres, beaucoup moins efficaces, tels que l'absorption à deux photons, la génération d'harmonique du second ordre, la luminescence coopérative et la sensibilisation coopérative, ou encore l'avalanche de photons [4].

### La première upconversion en 2011

Pour favoriser l'UC, il est essentiel que l'état excité intermédiaire  $L^*$  possède une durée de vie suffisamment longue pour qu'il ait le temps d'absorber le second quantum d'énergie menant à  $L^{**}$  avant qu'il ne revienne à l'état fondamental. On va donc chercher à ce que la transition  $L^* \rightarrow L$  soit interdite par les règles de transition telles que la règle de spin ( $\Delta S = 0$ , où  $S$  est le nombre quantique de spin) et la règle de Laporte ( $\Delta L = \pm 1$ , où  $L$  est le nombre quantique orbitalaire). Il n'est donc pas surprenant qu'une quantité importante de travaux décrivant le phénomène d'upconversion implique des ions lanthanides, pour lesquels les transitions électriques dipolaires sont interdites par la règle de Laporte (transition entre orbitales  $f$  avec  $\Delta L = 0$ ) et très souvent également par celle de spin.

De même, cette nécessité d'une durée de vie longue de l'état excité explique pourquoi les premières découvertes du phénomène ont très longtemps concerné des composés à l'état solide, puis les nanoparticules. Dans le solide et les matrices inorganiques, les vibrations du réseau, appelées phonons (un phonon est défini comme une quasi-particule ayant l'énergie d'une vibration du réseau), ont de faibles énergies ( $\Delta E_p$ , *figure 2*), typiquement inférieures à  $1\,200\text{ cm}^{-1}$  [5]. Ces vibrations, ou plus exactement le cumul de plusieurs d'entre elles (trois dans l'exemple

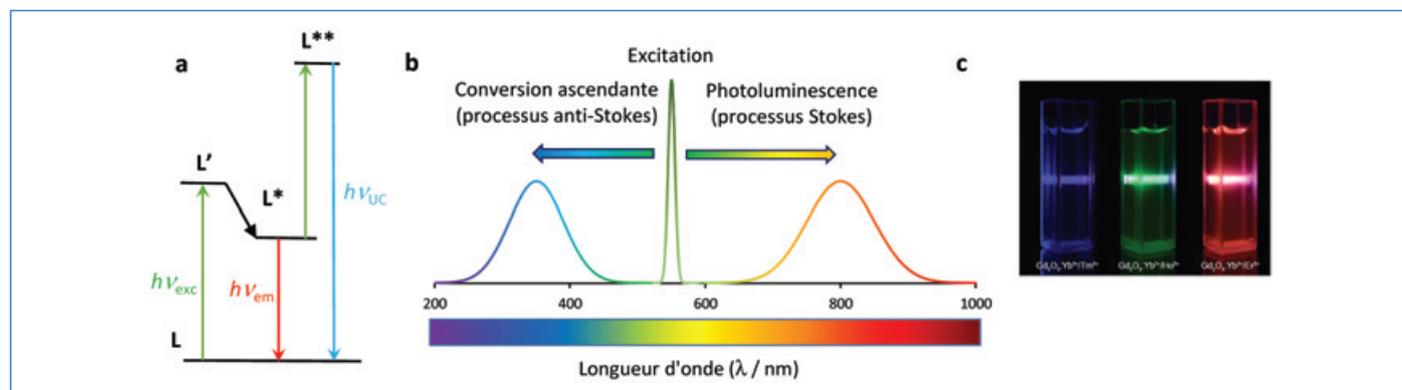


Figure 1 - a) Diagramme d'énergie représentant les phénomènes de luminescence et de conversion ascendante de photons. b) Évolution de la longueur d'onde des photons lors d'un processus de luminescence classique (droite) ou d'une conversion ascendante de photons (gauche). c) Exemples d'upconversion (UC) par irradiation proche infrarouge (980 nm) d'une solution colloïdale de nanoparticules de  $Gd_2O_3$  dopées avec Yb/Tm, Yb/Ho et Yb/Er (de gauche à droite).

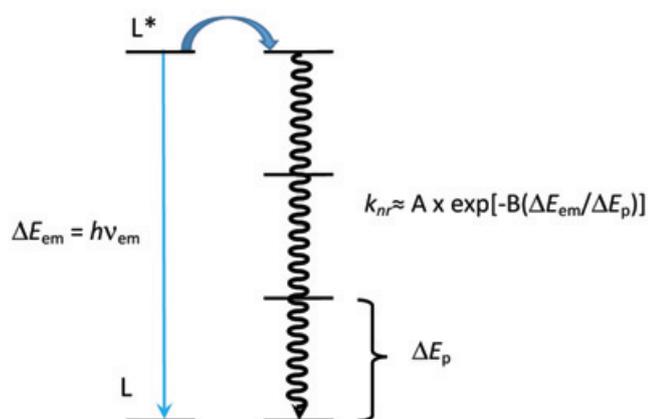


Figure 2 - Représentation des modes possibles de désactivation de l'état excité L\* par émission d'un photon (désactivation radiative, bleue) ou par transfert d'énergie via les vibrations des molécules environnantes (désactivation non radiative, noire).

de la figure 2), peuvent correspondre à la différence d'énergie  $\Delta E_{em}$  entre L\* et L, et la désactivation de L\* peut alors avoir lieu en transférant l'énergie au réseau plutôt que par l'émission d'un photon.

À une température  $T$ , la probabilité  $k_{nr}$  de transfert d'énergie au réseau par un mécanisme faisant intervenir des phonons d'énergie  $\Delta E_p$  est donnée par l'équation de la figure 2, dans laquelle A et B sont des constantes [6]. Avec cette équation, on peut simplement constater que cette probabilité va décroître de façon exponentielle avec le nombre de phonons nécessaires et que les matrices présentant des énergies de phonons faibles vont défavoriser les transitions non radiatives, et donc permettre à L\* de rester plus longtemps dans son état excité.

À l'échelle moléculaire en solution, l'équivalent des phonons se trouve dans les vibrations des molécules, qu'il s'agisse des ligands qui forment les complexes luminescents, ou plus simplement des molécules de solvant qui entourent ces complexes. Contrairement aux phonons des réseaux, les vibrations des molécules de solvant se trouvent généralement à des énergies plus élevées. À titre d'exemple, un spectre infrarouge de l'eau montre une bande d'absorption très intense et très large aux alentours de  $3\,400\text{ cm}^{-1}$ , qui correspond aux vibrations O-H. Si l'on considère alors un état excité émettant dans le proche infrarouge aux alentours  $1\,000\text{ nm}$  ( $10\,000\text{ cm}^{-1}$ ), comme la transition  ${}^2F_{5/2} \rightarrow {}^2F_{7/2}$  de l'ytterbium située à  $980\text{ nm}$  ( $10\,200\text{ cm}^{-1}$ ), on voit qu'il ne faut plus que trois transitions ( $p=3$ ) pour combler la différence d'énergie et les transitions non radiatives deviennent prédominantes, diminuant le temps de vie de l'état excité ainsi que la possibilité d'UC. Dans ces conditions, il n'est pas surprenant de constater que le premier exemple d'UC à l'échelle moléculaire ne date que de 2011 [7], dans un article dans lequel Claude Piguet et ses collaborateurs ont observé le phénomène d'UC dans un assemblage supramoléculaire constitué d'une triple hélice hétérotrinucléaire contenant un ion  $\text{Er}^{3+}$  pris en sandwich par deux ions  $\text{Cr}^{3+}$  (figure 3). L'excitation de  $\text{Cr}^{3+}$  à  $748\text{ nm}$  conduit à l'observation d'une émission dans le vert à  $550\text{ nm}$  due au phénomène d'UC. Cependant, ce premier exemple n'a pu être observé que dans l'acétonitrile et à une température de  $30,6\text{ K}$ . Depuis, plusieurs exemples ont pu être détectés à température ambiante, principalement avec des composés d'erbium dans des solvants organiques [8-9], mais des avancées significatives ont également permis d'observer le phénomène dans  $\text{D}_2\text{O}$  [10], et le premier exemple d'UC à l'échelle moléculaire dans  $\text{H}_2\text{O}$  à température

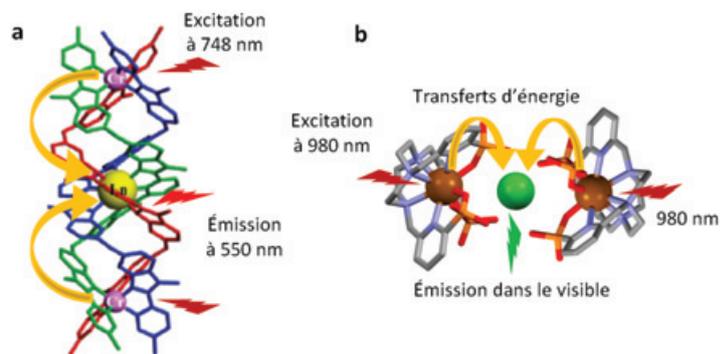


Figure 3 - Exemples de composés moléculaires montrant le phénomène d'upconversion : a) triple hélice hétérotrinucléaire de  $\text{Cr}^{3+}$  et  $\text{Er}^{3+}$  [5] ; b) complexes hétéropolynucléaires de deux  $\text{Yb}^{3+}$  et un ion  $\text{Tb}^{3+}$  [11].

ambiante a été démontré cette année à partir de complexes hétéropolynucléaires composés d'ions  $\text{Yb}^{3+}$  et de  $\text{Tb}^{3+}$  [11]. Dans ces composés, l'excitation de  $\text{Yb}^{3+}$  à  $980\text{ nm}$  conduit à un processus de transfert d'énergie coopératif qui se traduit par l'émission de  $\text{Tb}^{3+}$  dans le vert ( $545\text{ nm}$ ).

## Un jour, l'upconversion dans les milieux biologiques

Bien que les rendements de conversion soient encore très faibles (de l'ordre de  $10^{-8}$  à  $10^{-9}$ ) [9, 11], ces exemples récents ouvrent la porte à de nouvelles générations de molécules capables de démontrer le phénomène dans l'eau. Dans cette optique, la chimie supramoléculaire, qui permet de contrôler les agencements des molécules entre elles par des interactions faibles, sera sûrement d'un grand intérêt. Dans les années qui viennent, on peut espérer le développement de composés démontrant le phénomène d'UC à l'échelle moléculaire dans les milieux biologiques, avec de nombreuses applications possibles dans les domaines de la bio-analytique (détection, imagerie), des encres anticounterfeiting, ou encore pour l'optimisation de l'efficacité de conversion des cellules solaires qui sont faiblement efficaces dans le domaine de l'infrarouge.

- [1] Stokes G.G., On the change of refrangibility of light, *Phil. Trans.*, **1852**, 142, p. 463.
- [2] Porter J., Fluorescence excitation by the absorption of two consecutive photons, *Phys. Rev. Lett.*, **1961**, 7, p. 414.
- [3] Auzel F., Compteur quantique par transfert d'énergie entre deux ions de terres rares dans un tungstate mixte et dans un verre, *C.R. Acad. Sc. Paris*, **1966**, 262, p. 1016 ; *Ibid*, Compteur quantique par transfert d'énergie de  $\text{Yb}^{3+}$  à  $\text{Tm}^{3+}$  dans un tungstate mixte et dans un verre germanate, 263, p. 819.
- [4] Auzel F., Upconversion and anti-stokes processes with f and d ions in solids, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, p. 139.
- [5] Haase M., Schäfer H., Upconverting nanoparticles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, p. 5808.
- [6] Englman R., Jortner J., The energy gap law for radiationless transitions in large molecules, *J. Mol. Phys.*, **1970**, 18, p. 145.
- [7] Aboshyan-Sorgho L. et al., Near-infrared→visible light upconversion in a molecular trinuclear d-f-d complex, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, p. 4108.
- [8] Hyppänen I. et al., Photon upconversion in a molecular lanthanide complex in anhydrous solution at room temperature, *ACS Photonics*, **2014**, 1, p. 394.
- [9] Golesorkhi B., Fürstenberg A., Nozary H., Piguet C., Deciphering and quantifying linear light upconversion in molecular erbium complexes, *Chem. Sci.*, **2019**, 10, p. 6876.
- [10] Nonat A., Chan C.F., Liu T., Platas-Iglesias C., Wong K.-L., Charbonnière L.J., Room temperature molecular up conversion in solution, *Nature Commun.*, **2016**, 7, p. 11978.
- [11] Nonat A., Bahamyrou S., Leconte A., Przybilla F., Mély Y., Platas-Iglesias C., Camerel F., Jeannin O., Charbonnière L.J., Molecular upconversion in water in heteropolynuclear supramolecular Tb/Yb assemblies, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, p. 1568.

Cette fiche a été réalisée par **Loïc CHARBONNIÈRE**, responsable de l'équipe Synthèse Pour l'Analyse (SynPA) (Institut pluridisciplinaire Hubert Curien, UMR 7178 CNRS/UdS, Strasbourg, l.charbonn@unistra.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur [www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11](http://www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11).

## Abonnez-vous pour un an (numéros spéciaux inclus)

Cochez la case qui correspond à l'abonnement auquel vous voulez souscrire :

	Abonnement papier + électronique*			Abonnement électronique seul*	
	France métropolitaine	DROM-COM / Zone 1**	Zone 2**	France / Étranger	
Particuliers	<input type="checkbox"/> 105 €	<input type="checkbox"/> 145 €	<input type="checkbox"/> 160 €	Particuliers	<input type="checkbox"/> 55 €
Lycées	<input type="checkbox"/> 120 €	<input type="checkbox"/> 160 €	<input type="checkbox"/> 175 €	Lycées	<input type="checkbox"/> 70 €
Institutions	<input type="checkbox"/> 205 €	<input type="checkbox"/> 245 €	<input type="checkbox"/> 260 €	Institutions	<input type="checkbox"/> 155 €

\* Courriel obligatoire \*\* Zone 1 : Union européenne et Suisse ; Zone 2 : reste du monde.

## Complétez votre collection

Les sommaires de tous les numéros peuvent être consultés sur notre site [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)

Tous les articles et numéros de plus de cinq ans sont téléchargeables gratuitement

**Numéros spéciaux** également disponibles en **version électronique** sur le site à un tarif préférentiel

### Dernières parutions :

- Pigments et colorants (oct.-nov. 2019) : 32 €
- La montée en puissance de la RPE (sept. 2019) : 20 €
- Les applications actuelles de la calorimétrie (juin 2019) : 20 €
- Quelles réponses aux menaces chimiques, biologiques et radiobiologiques ? (mai 2019) : 20 €
- Les startups de la chimie (mars-avril 2019) : 32 €
- La chimie supramoléculaire (juin-juil.-août 2018) : 32 €
- Chimie et développement durable (mars-avril 2018) : 32 €
- Polymères de demain, boosters d'innovations (oct.-nov. 2017) : 32 €
- Chimie et miniaturisation (mai-juin 2017) : 32 €
- La sonochimie, ou comment les ultrasons font vibrer la chimie ! (sept. 2016) : 20 €
- Chimie et transition énergétique (juin-juil.-août 2016) : 32 €
- L'électrochimie au cœur des sciences (oct.-nov. 2015) : 32 €
- La chimie fête la lumière (juin-juil. 2015) : 32 €
- Chimie organique et moléculaire : les défis du XXI<sup>e</sup> siècle (fév.-mars 2015) : 32 €
- La chimie et la ville de demain. Colloque Recherche de la Fédération Gay-Lussac (nov. 2014) : 24 €
- 2014, Année internationale de la cristallographie (juil.-août-sept.-oct. 2014) : 32 €
- Modéliser et simuler la chimie (fév.-mars 2014) : 32 €
- La chimie mène l'enquête, saison 2 (oct.-nov. 2013) : 32 €

### Collection "Chimie et...", co-éditée et diffusée par EDP Sciences

#### Dernières parutions :

- Chimie, nanomatériaux, nanotechnologies (sept. 2019) : 25 €
- Chimie et biologie de synthèse - Les applications (janv. 2019) : 25 €
- Chimie, aéronautique et espace (sept. 2018) : 25 €
- La chimie et les sens (janv. 2018) : 25 €
- La chimie et les grandes villes (sept. 2017) : 25 €
- Chimie, dermo-cosmétique et beauté (janv. 2017) : 25 €
- Chimie et changement climatique (sept. 2016) : 25 €
- Chimie et expertise : santé et environnement (janv. 2016) : 25 €
- Chimie et cerveau (sept. 2015) : 25 €
- Chimie et expertise : sécurité des biens et des personnes (janv. 2015) : 25 €
- Chimie et technologies de l'information (sept. 2014) : 25 €



À commander  
chez votre libraire  
ou directement sur  
[laboutique.edpsciences.fr](http://laboutique.edpsciences.fr)



## Bon de commande

Nom ..... Prénom .....

Adresse (pour les particuliers, préciser l'adresse personnelle) .....

Code postal ..... Ville ..... Pays .....

Tél ..... Courriel .....

Adresse IP (pour l'abonnement multiple).....

**Montant total de la commande (frais de port inclus) :**

### Mode de règlement

- sur facturation (joindre obligatoirement le bon de commande)
- par chèque bancaire ou postal libellé à l'ordre de la SCF  souhaite recevoir une facture acquittée
- par virement bancaire ou postal  
France Société Générale Paris Seine Amont, 03081/00037265820/87 CCP Paris 30041 Compte 070786U020/90  
Étranger IBAN FR7630003030810003726582087 Swift.Sogefrpp
- par carte bancaire (Visa, Eurocard Mastercard)   Validité   
Cryptogramme visuel (les trois derniers chiffres du numéro imprimé au dos)

L'Actualité Chimique

SCF, Service Abonnement, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris - Tél. : 01 40 46 71 66/60.

[abonnement@lactualitechimique.org](mailto:abonnement@lactualitechimique.org) - [www.lactualitechimique.org](http://www.lactualitechimique.org)

# Sciences | Médias

## Femmes scientifiques à la Une !

Comment améliorer la représentation des femmes scientifiques dans les médias ?

Journée de conférences et débats



Événement  
soutenu par :



#scmedias

16 janvier 2020

Bibliothèque nationale de France - Paris

LIVE

STREAMING



Inscription gratuite et obligatoire sur

[www.sciencesetmedias.org](http://www.sciencesetmedias.org)